Isomere N-methylierte Pyridone und Piperidone

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Horst Weber

aus Saarbrücken

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0062

Isomere N-methylierte Pyridone und Piperidone

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Horst Weber

aus Saarbrücken

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1969

Dekan: Professor Dr. A. Seilacher

1. Berichterstatter: Univ.-Dozent Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meiner Frau

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Univ.-Dozent Dr. Hans Möhrle

danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch dem Direktor des Pharmazeutisch-chemischen Institutes

Herrn Prof. Dr. Harry Auterhoff

für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung und Problemstellung 1

A. Oxydation quartärer Pyridiniumsalze 4

I. Erprobung verschiedener Oxydationsmittel für unsubstituierte N-Methylpyridiniumsalze 6

II. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter N-Methylpyridiniumsalze 9

1. Oxydation von 1, 3-Dimethylpyridiniumjodid 9
2. Oxydation von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridiniumbromid 11
3. Oxydation von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridiniumsalzen 13
4. Oxydation von 1-Methyl-3-cyanopyridiniumsalzen 14
5. Oxydation von 1-Methyl-3-nitropyridiniumjodid 22
6. Oxydation von 1-Methylpyridiniumcarbonsäure-(3)-methylsulfat 26
7. Oxydation von 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumjodid 28
8. Oxydation von 1-Methyl-3-aminopyridiniumjodid 33

III. Analytik der Reaktionsprodukte aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation verschiedener 3-substituierter 1-Methylpyridiniumsalze 37

1. Dünnschichtchromatographie 37
2. Gaschromatographie 43

Seite

IV. Zuordnung der Reaktionsprodukte aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation verschiedener 3-substituierter 1-Methylpyridiniumsalze 45

1. Ultraviolett-Spektroskopie 45
2. Infrarot-Spektroskopie 48
3. Kernresonanz-Spektroskopie 50

Ergebnis 56

B. Katalytische Hydrierung der isomeren 1-Methyl-3-hydroxypyridone und der 1-Methyl-3-(ω-hydroxyalkyl)-pyridone 60

I. Erprobung verschiedener Katalysatoren 62

II. Katalytische Hydrierung der Pyridone 63

1. Hydrierung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) und 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) 63
2. Hydrierung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6) 71
3. Hydrierung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) und 1 Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6) 76

III. Zuordnung der Reaktionsprodukte aus der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 3-substituierten N-Methyl-piperidinen 78

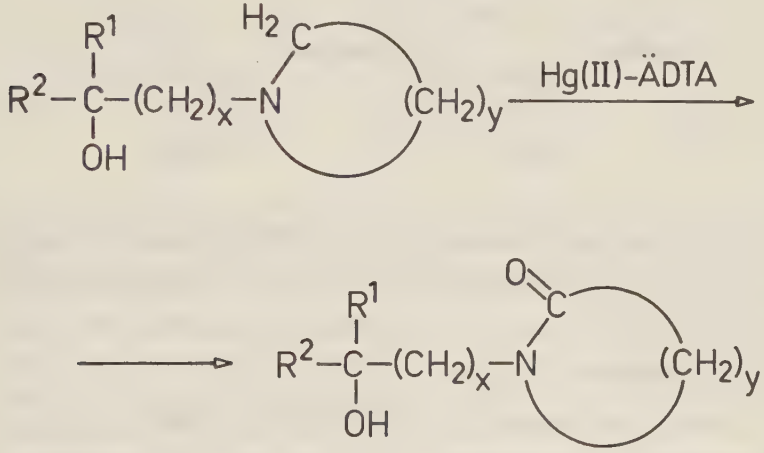
Ergebnis 82

Zusammenfassung 88

Beschreibung der Versuche 91

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

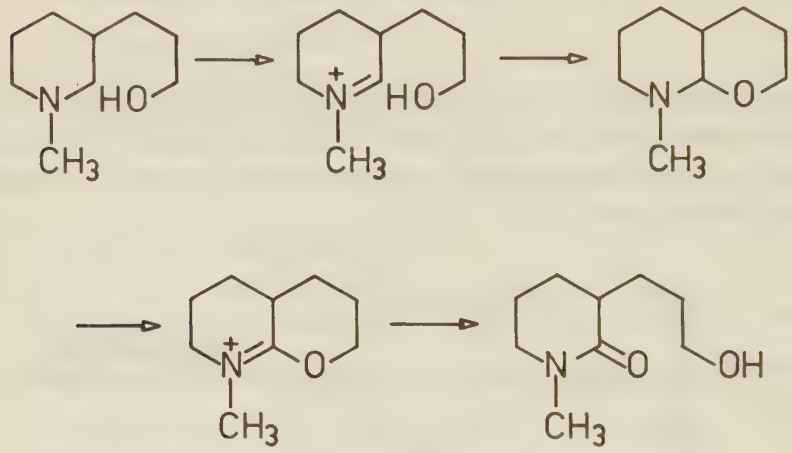
Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von tertiären Aminen war bei Anwesenheit zusätzlicher nucleophiler Funktionen in geeigneter Stellung eine Nachbargruppenbeteiligung festgestellt worden, die zu einer doppelten Dehydrierung führte[1].



Im Falle einer Hydroxy-Nachbargruppe kam es dabei zur Ausbildung von Lactamen, deren Strukturen durch Synthese gesichert war. Bei der Dehydrierung von Aminoalkoholen, welche die Hydroxyfunktion im Cyclus tragen, waren ebenfalls Lactame erhalten worden, denen aber lediglich aufgrund mechanistischer Betrachtungen die Lage des Lactamcarbonyls zugeschrieben wurde. Wenn bei der Dehydrierung ein cyclischer Zwischenzustand durchlaufen wurde, so sollte das entstehende Lactam die Struktur

1) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966)

eines Piperidons-(2) besitzen, da in diesem Falle keine Gleichwertigkeit der α-Stellungen zum Ringstickstoff wie bei den unsubstituierten Piperidinen vorliegt.



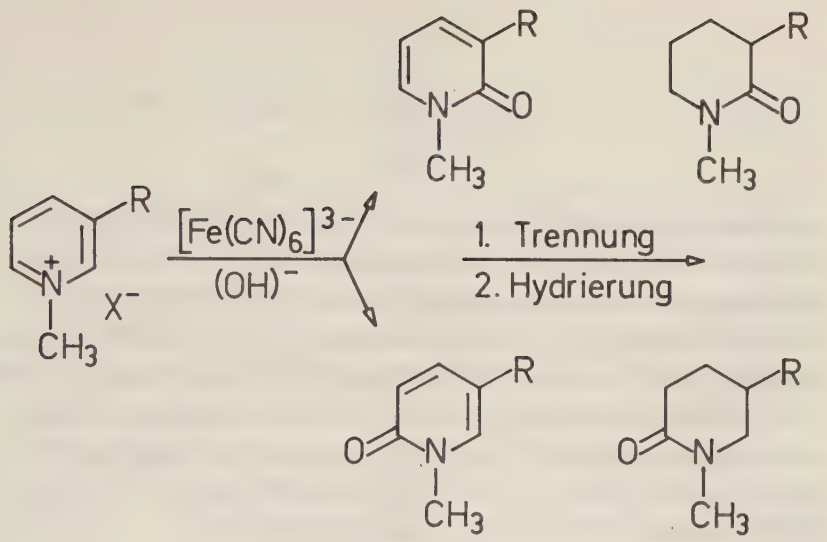
Durch Kernresonanz-Messungen bei einem Dehydrierungsprodukt traten aber Zweifel an der Zuverlässigkeit einer solchen Zuordnung bei dieser Substanzgruppe auf.

Ziel dieser Arbeit war es daher:

1) Die bisher nicht bekannten isomeren 3-hydroxy- bzw- 3-(ω-hydroxyalkyl)-substituierten, N-methylierten 2- und 6-Piperidone durch unabhängige Synthese darzustellen und entsprechende analytische Verfahren zu ihrem sicheren Nachweis nebeneinander auszuarbeiten.

2) Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierungen der entsprechenden Piperidinole auszuführen und durch Vergleich mit den Syntheseprodukten eine sichere Zuordnung der Reaktionsprodukte zu erreichen, wobei insbesondere interessierte, ob nur ein Isomer oder ein Isomerengemisch entstand.

3) Die konzipierte Synthese der Piperidone sollte auf folgendem Weg verlaufen:

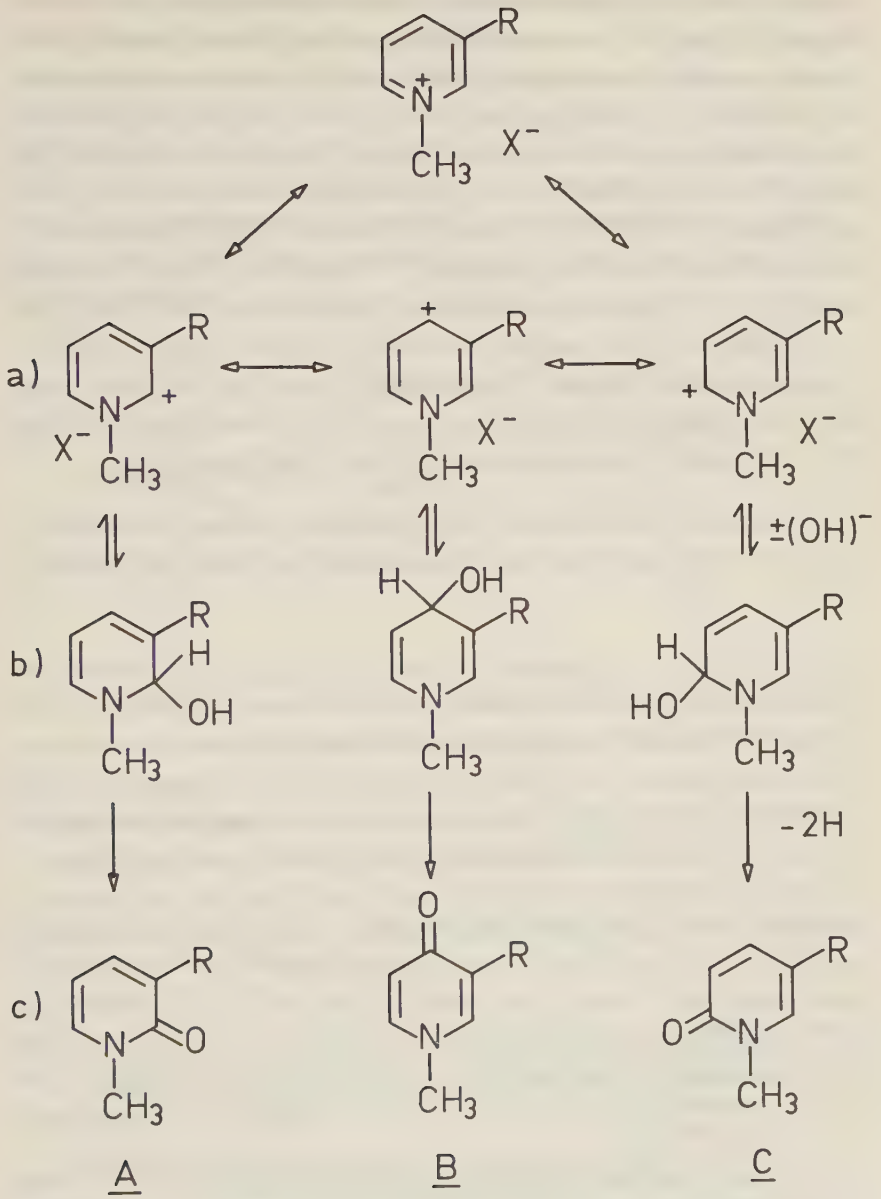


Dazu war notwendig, die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation N-alkylierter quartärer Pyridine eingehend zu untersuchen, da in der Literatur[2] widersprüchliche Angaben über die Art der entstehenden Produkte bzw. deren Mengenverhältnisse gemacht wurden. Weiterhin mußten Verfahren zur Trennung isomerer Pyridone ausgearbeitet und spektroskopische Methoden für ihre eindeutige Bestimmung gefunden werden.

2) A.R. KATRITZKY und A.J. BOULTON, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, Academic Press, New York and London, Seite 305, 1966

A. OXYDATION QUARTÄRER PYRIDINIUMSALZE

N-alkylierte quartäre Pyridiniumsalze (a) liegen in wäßrig-alkalischer Lösung teilweise in der sog. "Pseudobasenform" (b) vor, die durch geeignete Oxydationsmittel unter Ablösung von zwei Wasserstoffatomen und Entzug von 2 Elektronen (1 Hydrid-Äquivalent) zum N-alkylierten Pyridon (c) dehydriert wird. Da sich das Hydroxylion an die Kohlenstoffatome 2, 4 und 6 der verschiedenen Mesomerieformen des Pyridiniumkations anlagern kann, sind theoretisch drei verschiedene Pyridone als Endprodukte der Reaktion möglich: wenn sich ein Substituent in 3-Stellung am Pyridingerüst befindet, müßten drei isomere Pyridone isolierbar sein.


R
N
CH3
X−
a)
b)
c)
H
OH
HO
O
±(OH)−
-2H
A
B
C

Läßt man jedoch auf unsubstituiertes 1-Methylpyridiniumsalz ein Oxydationsmittel einwirken, so werden nicht die beiden Pyridone A und B isoliert, sondern ausschließlich einheitliches Pyridon A = C. Dies wird verständlich, weil die Reaktion in zwei Schritten abläuft, wobei die erste Stufe der Pseudobasenbildung reversibel, die zweite Stufe der Ablösung eines Hydrid-Äquivalents aber irreversibel verläuft. Die Ablösungstendenz der beiden Wasserstoffatome an C-2 und C-6 ist wegen des einsamen Elektronenpaares am benachbarten Stickstoffatom gegenüber C-4 erleichtert. Da die Pseudobasenform A = C (R = H) durch die irreversible Dehydrierung zu der Pyridonform A = C abreagiert und so aus dem Gleichgewicht entfernt wird, liefert die Pseudobasenform B auf dem Umweg über die Form B des quartären Salzes wiederum die Form A = C der Pseudobase nach, die dann erneut dehydriert wird. Es resultiert ein einheitliches Pyridon: 1-Methylpyridon-(2).

In den folgenden Untersuchungen sollte festgestellt werden, welchen Einfluß ein in 3-Stellung befindlicher Substituent auf den Ablauf der Reaktion ausübt.

I. Erprobung verschiedener Oxydationsmittel für unsubstituierte N-Methylpyridiniumsalze

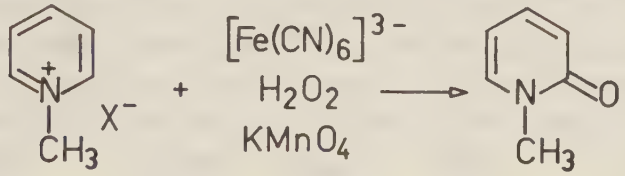
DECKER und KAUFMANN[3] beschrieben erstmals die Methode zur Darstellung N-alkylierter Pyridone durch alkalische Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von quartären Pyridiniumsalzen. Inzwischen sind auch andere Synthesen für Pyridone ausgearbeitet worden, die sich aber keiner direkten Oxydation von quartären Verbindungen bedienen[4) 5) 6) 7) 8) 9)].

---

3) H. DECKER, J. prakt. Chem. 47, 29 (1893)
H. DECKER und A. KAUFMANN, J. prakt. Chem. 84, 425 (1911)
4) W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 1579 (1960)
5) A.E. TSCHITSCHIBABIN und R.A. KONOWALOWA, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 814 (1921)
6) E.A. PRILL und S.M. McELVAIN, Org. Syntheses 15, 41 (1935)
7) O. SEIDE, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1802 (1924)
8) R. ADAMS und A.W. SCHRECKER, J. Amer. chem. Soc. 71, 1186 (1949)
9) S. OAE und S. KOZUKA, Tetrahedron (London) 20, 2691 (1964)

Zunächst sollte untersucht werden, ob und inwieweit auch andere Oxydationsmittel auf 1-Methylpyridiniumsalze im Sinne einer Pyridonbildung einwirken; dazu wurden folgende Verbindungen an 1-Methylpyridiniumbromid (1) erprobt:

Silberacetat, Silberoxid (frisch gefällt), Quecksilberoxid, Natriummetaperjodat, N-Bromsuccinimid, Bleitetraacetat, Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat. Von diesen Oxydantien zeigten nur die beiden letzten eine positive Reaktion.



1 2

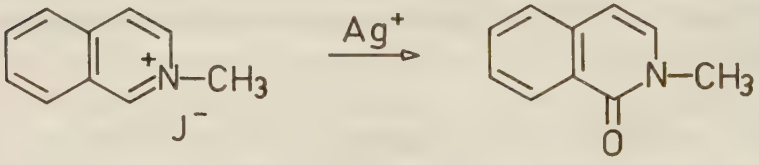
Die Oxydation mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung brachte allerdings nur einen geringen Stoffumsatz. Außerdem war ein sehr unterschiedlicher Verlauf der Reaktion sowohl bei Änderung der Basizität als auch der Reaktionstemperatur des Ansatzes festzustellen. Das isolierte Reaktionsgemisch enthielt jedoch immer 1-Methylpyridon-(2) (2), wenn auch in geringerem Maße als bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation.

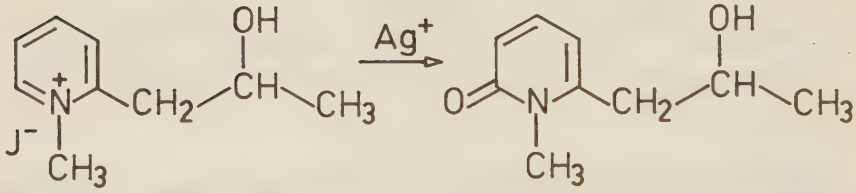
Bei der Umsetzung von 1-Methylpyridiniumbromid mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung entstand ebenfalls 1-Methylpyridon-(2) (2). Da aber auch hierbei kein einheitlicher Reaktionsablauf zustande kam, bleibt das von DECKER und KAUFMANN[3] vorgeschlagene Kaliumhexacyanoferrat (III) wegen seines für diese Reaktion geeigneten Potentials das Oxydationsmittel der Wahl.

Hierbei ist interessant, daß mit Silberionen keine Oxydation stattfand, obwohl MÖHRLE[10] eine solche Reaktion für das mit Methyljodid quater-

10) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 715 (1966)

nisierte Isochinolin beschrieb. Das α-C-Atom dieser Verbindung ist also im Vergleich zu dem entsprechenden C-Atom des quaternisierten Pyridins einer Dehydrierung wesentlich leichter zugänglich. Bei bestimmter Substitution kommt es allerdings auch bei Pyridinderivaten mit Silberoxid zu einer Dehydrierungsreaktion[11].





Natriummetaperjodat und Bleitetraacetat eigneten sich nicht als Oxydationsmittel. Im ersten Fall fielen aus der alkalischen Lösung unlösliche Polyperjodate aus, im zweiten Fall mußte in Eisessig oder Benzol gearbeitet werden, wo es zu keinerlei Reaktion kam, weil hierbei keine Pseudobasenbildung eintreten konnte.

Auch der Versuch, das quartäre Hydroxid von 1 mit N-Bromsuccinimid zu dehydrieren, mißlang. Es ließ sich nur ein nicht weiter untersuchtes Reaktionsprodukt isolieren, das aber sicher kein Pyridon darstellte.

---

11) G. FODOR und G.A. COOKE, Tetrahedron (London), Suppl. 8, 113 (1966)

Die Hexacyanoferrat(III)-Methode nach DECKER und KAUFMANN[3] wurde inzwischen mehrfach modifiziert[4) 12) 13)].

Die Methode nach SCHNEIDER und MÜLLER[4] lieferte vergleichsweise die besten Ergebnisse, wenn die Extraktion des Pyridons aus der mit Kaliumcarbonat gesättigten Mutterlauge mit Chloroform oder Methylenchlorid anstatt mit Benzol vorgenommen wird. Sie verläuft in wesentlich kürzerer Zeit quantitativ und beim Abdestillieren des Extraktionsmittels im Vakuum tritt kein Verlust an Pyridon auf.

Schließlich wurde in Modellversuchen geklärt, daß die Art des Anions von 1 keinen Einfluß auf die Menge des entstehenden Pyridons (2) ausübt. Bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation beliebiger quartärer Pyridiniumsalze einschließlich der freien Base selbst änderten sich die Ausbeuten kaum.

II. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter N-Methylpyridiniumsalze

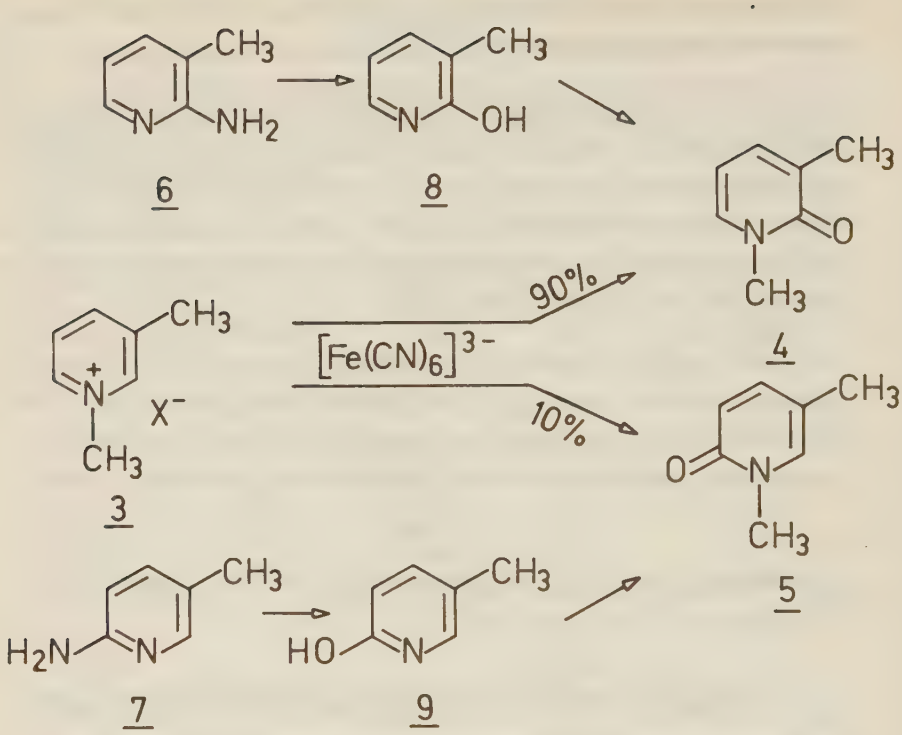
1. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1, 3-Dimethylpyridiniumjodid

Zur Darstellung von 1, 3-Dimethylpyridiniumjodid (3) wurde 3-Methylpyridin mit Methyljodid quaternisiert und mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-lösung oxydiert[4].

---

12) R.G. FARGHER und R. FURNESS, J. chem. Soc. (London) 107, 688 (1915)

13) B. ELPERN und C.S. HAMILTON, J. Amer. chem. Soc. 68, 1436 (1946)



BRADLOW und VANDERWERF[14] berichten von einem einheitlichen Reaktionsprodukt, dem sie die Konstitution eines 1,3-Dimethylpyridons-(2) (4) zusprachen. Tatsächlich isoliert man aber ein Pyridongemisch (4 und 5), das dünnschichtchromatographisch und gaschromatographisch analysiert und säulenchromatographisch in die Bestandteile aufgetrennt wurde. Die gaschromatographische Analyse ergab, daß das Pyridon-(2) zu 90% und das Pyridon-(6) zu 10% bei einer Gesamtausbeute von 70% entsteht.

Die getrennten Substanzen (4 und 5) wurden sowohl in die Quecksilberchlorid-Doppelsalze als auch in die Hydrochloride überführt und als strukturisomere Pyridone identifiziert. (Siehe Kap. IV) Der letzte Beweis für die richtige

14) H.L. BRADLOW und C.A. VANDERWERF, J. org. Chemistry, 16, 73 (1951)

Zuordnung wurde mit Hilfe einer spezifischen Synthese der beiden Verbindungen erbracht[8]. Dabei wurden die beiden Isomere 2-Amino-3-methylpyridin (6) bzw. 2-Amino-5-methylpyridin (7) über die Diazoniumverbindungen in 2-Hydroxy-3-methylpyridin (8) bzw. 2-Hydroxy-5-methylpyridin (9) und diese mit Dimethylsulfat in die entsprechenden Pyridone 4 und 5 verwandelt.

Sie waren, ebenso wie ihre Quecksilberchlorid-Doppelsalze bzw. Hydrochloride, in allen Daten identisch mit den aus der Oxydation von 1, 3-Dimethylpyridiniumjodid isolierten beiden Verbindungen und ihrer Derivate.

Die Auffassung von BRADLOW und VANDERWERF[14] muß also korrigiert werden, denn auch bei Einsatz des quartären Methylsulfates (3; $X = CH_3SO_4^-$) wurde dasselbe Ergebnis erzielt wie mit dem quartären Jodid (3; $X = J^-$). MARKGRAF und Mitarbeiter[15] sowie BAIN und SAXTON[16] hatten die entsprechenden nicht methylierten Verbindungen aus der Umsetzung von 3-Methylpyridin-N-oxid mit Acetanhydrid und anschließender Hydrolyse erhalten. Damit wird auch eine kritische Überprüfung der Ergebnisse von FERLES und HOLIK[17] notwendig, die 4 nach der Methode von BRADLOW und VANDERWERF[14] darstellen wollten, tatsächlich aber ein Isomerengemisch aus 4 und 5 für ihre Reaktionen verwendeten.

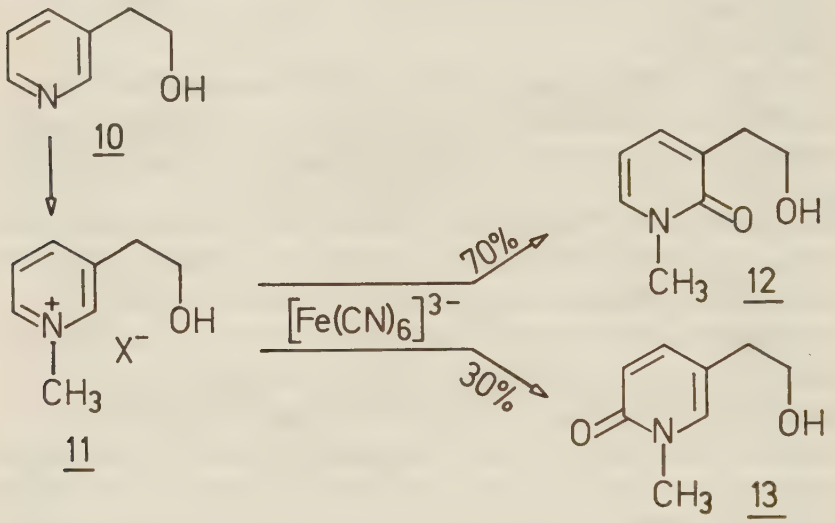
2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridiniumbromid

Zur Darstellung von 3-(β-Hydroxyäthyl)-pyridin (10) wurde Pyridyl-3-essigsäure in den Äthylester verwandelt und dieser mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol 10 reduziert. Dieser wurde mit verflüssigtem Methylbromid zum quartären Salz 11 umgesetzt.

---

15) J.H. MARKGRAF, H.B. BROWN jr., S.C. MOHR und R.G. PETERSEN, J. Amer. chem. Soc. 85, 958 (1963)
16) B.M. BAIN und J.E. SAXTON, J. chem. Soc. (London) 5216 (1961)
17) M. FERLES und M. HOLIK, Collect. czechoslov. chem. Commun. 31, 2416 (1966)

Bei der Oxydation von 11 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-lösung[4] entstehen in fast quantitativer Ausbeute die zwei isomeren Pyridone 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) (12) und 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6) (13)



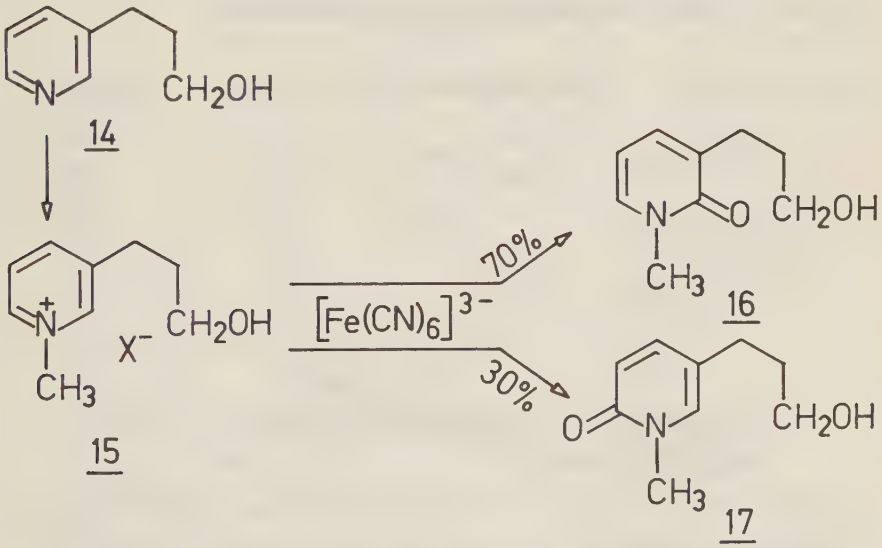
Bei allen untersuchten Verbindungen war dies der einzige Fall eines quantitativen Reaktionsablaufs, obwohl kein überschüssiges Oxydationsmittel eingesetzt wurde. Die begünstigte Dehydrierung der Pseudobase von 11 zeigte sich auch in der positiven Reaktion mit Silberionen, denn die Umsetzung von 11 mit überschüssigem Silberoxid in der Hitze liefert dieselben Reaktionsprodukte wie die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation.

Die Isolierung der Pyridone erfolgte nach Sättigung der Ansätze mit festem Kaliumcarbonat durch Extraktion mit einem Chloroform-Isopropanolgemisch. Nach gaschromatographischer Analyse setzt sich das Gemisch der Pyridone zu 70% aus dem Pyridon-(2) (12) und zu 30% aus dem Pyridon-(6) (13) zusammen. Das Reaktionsgemisch wurde dünnschichtchromatographisch analysiert. Die präparative Trennung erfolgte säulenchromatographisch. Die Zuordnung der beiden Pyridone konnte mit Hilfe der Ultra-

violett-, Infrarot- und Kernresonanzspektren eindeutig getroffen werden. (Siehe Kapitel IV)

3. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-(γ-hydroxy-propyl)-pyridiniumsalzen

Die Oxydation verschiedener quartärer 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridiniumsalze (15 a, 15 b, 15 c) erfolgte mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-lösung[4].



Hierbei wurde eine deutliche Abnahme der Gesamtausbeute gegenüber der Oxydation von 11 beobachtet, die jedoch durch Verwendung von überschüssigem Reagens wettgemacht werden kann. In Analogie zu 11 fiel auch bei 15 der Versuch einer Dehydrierung mit Silberionen positiv aus.

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 15 verläuft wiederum unabhängig von der Art des Anions, was bei Verwendung der folgenden Salze festgestellt wurde:

15 a) Bromid 15 b) Jodid 15 c) Methylsulfat

Die Oxydation von 15 c führte zu Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, denn das quartäre Salz bleibt ölig und kann nicht vom Ausgangsalkohol 14 abgetrennt werden, der unverändert erhalten bleibt und zusammen mit den Pyridonen 16 und 17 isoliert wird.

Die Trennung und Zuordnung von 16 und 17 erfolgte in Analogie zu den Verbindungen 12 und 13.

Die quantitativen Verhältnisse bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 11 bzw. 15 sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Oxydation von:	Gesamtausbeute	Pyridon-(2)	Pyridon-(6)
	%	%	%
11	100	70	30
15 a	41	71	29
15 b	43	63	37
15 c	(15)	75	25

4. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-cyanopyridiniumsalzen

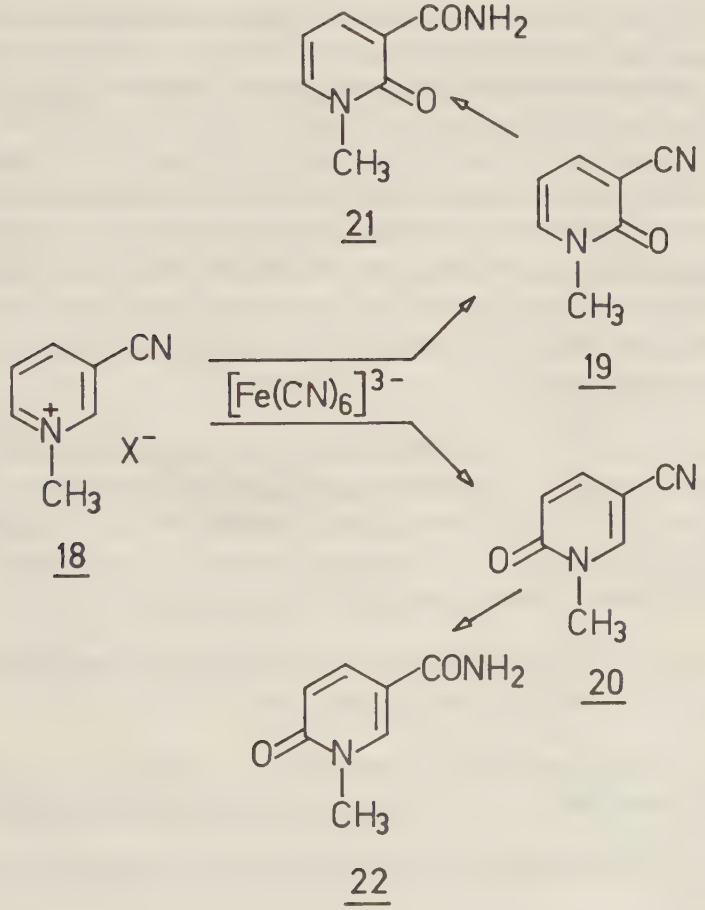
In der Literatur wird zwar beschrieben, daß die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von quartären 1-Methyl-3-cyanopyridiniumsalzen (18) nach[4] ein Pyridongemisch liefert; BRADLOW und VANDERWERF[14] konnten die Isomere jedoch nicht trennen und schlossen nur aufgrund des unscharfen Schmelzpunktes des isolierten Gemisches auf das Vorliegen beider Pyridone 19 und 20. MUKHERJEE und CHATTERJEE[18] sowie HOLMAN und WIEGAND[19] postulierten, daß die Entstehung der beiden Pyridone 19 und 20 von der Art des Anions von 18 abhängig sei. Diese Autoren beschrieben,

18) R. MUKHERJEE und A. CHATTERJEE, Tetrahedron (London), 22, 1461 (1966)

19) W.I.M. HOLMAN und C. WIEGAND, Biochem. J. 43, 423 (1948)

daß bei der Oxydation des quartären Methylsulfats beide Isomere erhalten wurden, daß aber bei Einsatz des quartären Jodids lediglich das 2-Pyridon entstand. Dies überraschte deshalb, weil in den vorhergehenden Untersuchungen (Kap. 1 bis 3) festgestellt worden war, daß es bei Verwendung verschiedener Salze höchstens quantitative aber nie qualitative Unterschiede im Reaktionsablauf gab.

Tatsächlich gelang es uns dann auch durch Oxydation von 1-Methyl-3-cyanopyridiniumjodid (18) die beiden isomeren Cyanopyridone 19 und 20 darzustellen und voneinander zu trennen.



Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation erfolgte nach[4] bei einer Temperatur von maximal $+5^{\circ}$ C und sofortiger Aufarbeitung der Ansätze nach beendeter Reaktion. Hierdurch wurde eine Verseifung der Nitrilgruppe weitgehend vermieden. Dies war entscheidend für das Auffinden beider Cyanopyridone 19 und 20.

Für die Isolierung der Pyridone wurde das bekannte Verfahren[4] geändert: anstatt den alkalischen Ansatz mit festem Kaliumcarbonat zu sättigen, wurde er sofort nach beendeter Reaktion unter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und mit festem Ammoniumsulfat gesättigt. Aus der so vorbereiteten Lösung extrahierte man mit Chloroform die darin gut löslichen Reaktionsprodukte 1-Methyl-3-cyanopyridon-(2) (19), 1-Methyl-3-cyanopyridon-(6) (20) und 1-Methyl-3-carboxamidopyridon-(2) (21) (Chloroform-Extrakt-1).

Anschließend wurde der Rückstand im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit trockenem Natriumsulfat verrieben, gepulvert und über P_2O_5 getrocknet. Nach einer Soxhlet-Extraktion des Rückstandes erhielt man neben dem Rest der drei "löslichen" Pyridone 19, 20 und 21 auch das in kaltem Chloroform sehr schwer lösliche[20] 1-Methyl-3-carboxamidopyridon-(6) (22) (Chloroform-Extrakt-2).

Der Chloroform-Extrakt-1 wurde säulenchromatographisch in das Gemisch aus 19 und 20 und in 21 vorgetrennt. Das Cyanopyridon-Gemisch wurde zunächst aus heißem Äthanol umkristallisiert. Hierbei schied sich beim Einengen reines 19 (Ricinidin) ab, während 20 (Nudiflorin) in der Mutterlauge zurückblieb. Diese wurde säulenchromatographisch aufgetrennt.

Der Chloroform-Extrakt-2 wurde zur Trockne eingedampft und aus heißem Methanol umkristallisiert, wobei 22 direkt anfiel.

21 und 22 waren durch partielle Verseifung aus den entsprechenden Nitrilen 19 und 20 entstanden.

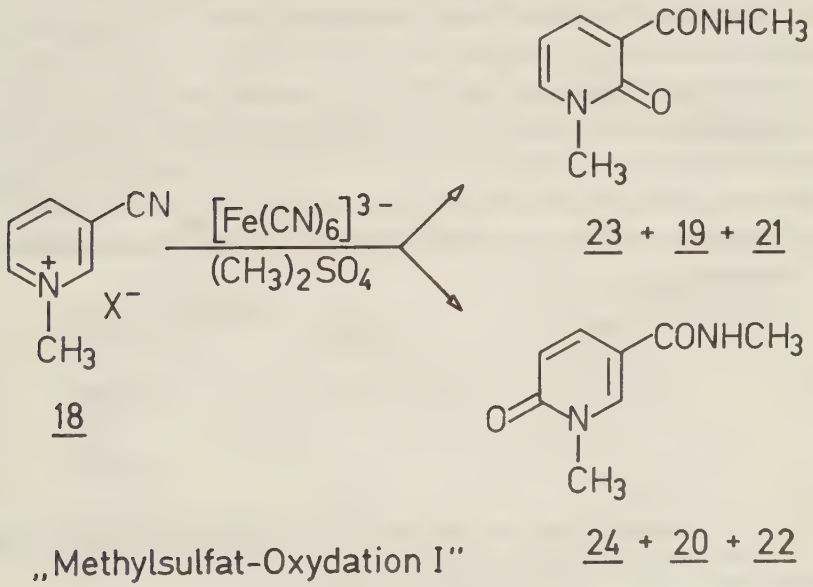
---

20) M.E. PULLMAN und S.P. COLOWICK, J. biol. Chemistry 206, 121 (1954)

Somit war gesichert, daß auch bei Einsatz des quartären Jodids von 18 beide isomeren Cyanopyridone entstehen.

Zum Vergleich mit der Oxydation des quartären Methylsulfats wurde die Vorschrift von MUKHERJEE und CHATTERJEE[18] nachgearbeitet. Dieses als "Methylsulfat-Oxydation I" bezeichnete Verfahren bot dennoch eine Überraschung. Außer den bereits bekannten vier Verbindungen 19 - 22 waren zwei weitere entstanden: 23 und 24. Änderte man das Verfahren der "Methylsulfat-Oxydation I" jedoch ab und isolierte vor der Oxydation das reine 1-Methyl-3-cyanopyridiniummethylsulfat, so erhielt man dieselben vier Verbindungen wie nach Einsatz des quartären Jodids.

Da sich 3-Cyanopyridin bei der Quaternisierung mit Dimethylsulfat nicht quantitativ umsetzt, befindet sich bei der "Methylsulfat-Oxydation I" ein Überschuß von Dimethylsulfat im Reaktionsgemisch, welches dann in Sekundärreaktionen weitere Verbindungen bildet.



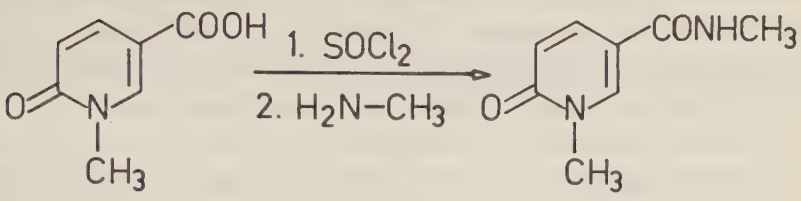
Die beiden zusätzlichen Verbindungen 23 und 24 wurden aus dem Gesamtextrakt der "Methylsulfat-Oxydation I" durch Säulenchromatographie isoliert: als Sorbens wurde Aluminiumoxid nach Brockmann, Akt.-Stufe 2 - 3 verwendet.

Elution mit:	Eluierte Verbindungen:
Chloroform : Benzol 7 + 3	23
Chloroform : Aceton : Tetrachlorkohlenstoff 7 + 2 + 1	19, 20, Rest 23, dann 21, 24
Aceton : Methanol 1 + 1	22

24 kristallisiert aus Chloroform-Äther in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 188 - 190°. Die wäßrige Lösung reagiert neutral; das Infrarotspektrum und die Elementaranalyse deuteten auf ein monomethyliertes Säureamid hin. Der Beweis für die tatsächliche Struktur der unbekannten Verbindung konnte aus dem Abbau zur entsprechenden Carbonsäure durch Verseifung mit Schwefelsäure erbracht werden. Man erhielt eine Säure, die identisch war mit dem Verseifungsprodukt von 1-Methyl-3-cyanopyridon-(6) (20), also 1-Methylpyridon-(6)-carbonsäure-(3) (27) mit dem Schmelzpunkt 239 - 240°. Diese 1-Methyl-6-oxonicotinsäure ist in der Literatur beschrieben[21) 22)]. Außerdem konnte nach der Verseifung Methylamin nachgewiesen werden[23)], so daß sich die Struktur der Verbindung 24 als 1-Methyl-3-methylcarboxamidopyridon-(6) ergab.

21) H. v. PECHMANN und W. WELSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2384 (1884) und Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 317 (1885)
22) H. MEYER, Mh. Chem. 26, 1311 (1905)
23) E. STAHL, Dünnschichtchromatographie, 2. Auflage, Springer-Verlag, 1967

Die authentische Verbindung wurde auf folgendem Weg synthetisiert:

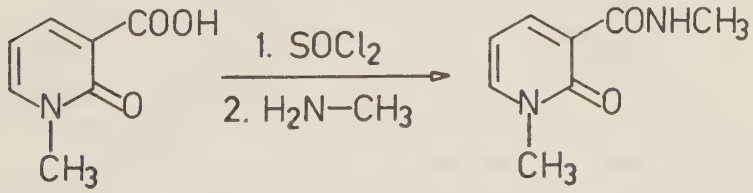


27 24

Sie war in allen Daten identisch mit dem isolierten Produkt 24.

Die Substanz 23 war nur in sehr geringer Menge rein zu erhalten, da sie sehr ähnliche chromatographische Eigenschaften wie 19 besitzt. Obwohl sie dünnschichtchromatographisch rein war, lag der Schmelzpunkt unscharf bei 90°. Eine Umkristallisation war wegen der geringen Menge nicht möglich. Auch hier deutete das IR-Spektrum auf ein Carbonsäureamid hin. Die Verseifung von 23 mit Schwefelsäure lieferte eine Säure, die dünnschichtchromatographisch identisch war mit dem Verseifungsprodukt von 1-Methyl-3-cyanopyridon-(2) (19): 1-Methylpyridon-(2)-carbonsäure-(3) (26)[24]. Es handelte sich also bei 23 vermutlich um das 1-Methyl-3-methylcarboxamido-pyridon-(2).

Die authentische Verbindung wurde auf folgendem Weg synthetisiert:



26 23

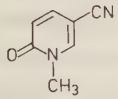
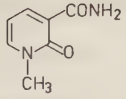
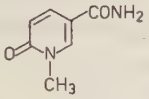
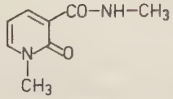
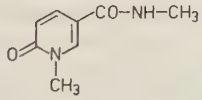
Sie zeigte dasselbe spektroskopische und chromatographische Verhalten.

24) E. SPÄTH und G. KOLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 880 (1923)

Um die Tatsache zu erklären, daß MUKHERJEE und CHATTERJEE[18] bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-cyanopyridiniumjodid kein 1-Methyl-3-cyanopyridon-(6) isolieren konnten, sollten die Verseifungseigenschaften der verschiedenen Pyridone in alkalischer Lösung untersucht werden. Die Verseifung wurde unter vergleichbaren und fortschreitend härter werdenden Bedingungen (Konzentration der Lauge, Temperatur, Reaktionszeit) durchgeführt. Die Ansätze wurden nach beendeter Reaktionszeit neutralisiert und dünnschichtchromatographisch untersucht. Mit Hilfe von Vergleichssubstanzen konnten die Verseifungsprodukte identifiziert werden. (Siehe Kap. III)

Tabelle 1

Verseifungsprodukte der 1-Methyl-3-cyanopyridone und deren Derivate

Eingesetzte Verbindung	5proz. KOH 1 Std. 20°	20proz. KOH 1 Std. 20°	5proz. KOH 1 Std. 100°	20proz. KOH 1 Std. 100°
19	-CN	-CN +) -$CONH_2$	-CN -$CONH_2$ -COOH	-COOH
20 	-CN -$CONH_2$ -COOH	-$CONH_2$ -COOH	-COOH	-COOH
21 	-$CONH_2$	-$CONH_2$ -COOH	-$CONH_2$ -COOH	-COOH
22 	-$CONH_2$ -COOH	-$CONH_2$ -COOH	-COOH	-COOH
23 	-$CONHCH_3$	-$CONHCH_3$	-$CONHCH_3$ -COOH	-$CONHCH_3$ -COOH
24 	-$CONHCH_3$	-$CONHCH_3$ -COOH	-$CONHCH_3$ -COOH	-$CONHCH_3$ -COOH

+) treten bei der Verseifung mehrere Substanzen nebeneinander auf, so ist die Hauptsubstanz unterstrichen.

Die Hydrolyse der Nitrilgruppe des Nudiflorins (20) setzt bereits früher ein als die des Ricinidins (19). Deshalb ist sicher anzunehmen, daß Nudiflorin zunächst in größerer Menge gebildet wird, dann aber rasch verseift und bei der Aufarbeitung in geringerer Menge anfällt. Dies wird durch die Tatsache erhärtet, daß 22 in größerer Menge als 21 isoliert werden konnte.

Mit Hilfe einer gaschromatographischen Analyse des Gesamtextraktes der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 18 konnte bestätigt werden, daß ursprünglich etwa gleiche Mengen der beiden isomeren Cyanopyridone 19 und 20 entstehen. Zieht man die entsprechenden Cyano- und Carboxamidopyridone 19 und 21 bzw. 20 und 22 zusammen, so kommt ein Verhältnis von 52 zu 48 zustande (siehe Kapitel III, Seite 44, Tabelle 2). Dies steht im Widerspruch zur seitherigen Ansicht, daß die elektronegative Nitrilgruppe an C-3 von 18 eine Oxydation an C-2 fördert[18].

Die methylierten Carboxamidopyridone sind gegen Alkali wesentlich stabiler, liefern aber als Endprodukte der Hydrolyse ebenfalls die entsprechenden Carbonsäuren.

Nun war verständlich, warum die Stabilität von Nudiflorin (20) wesentlich von der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit abhängig ist. Wird die Temperatur von maximal $+5^{\circ}$ C überschritten, so wird 20 größtenteils verseift und entzieht sich als 22 einer Chloroform-Extraktion.

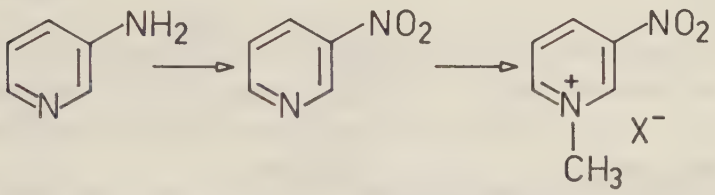
5. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-nitropyridiniumjodid

Da sich Pyridin nur sehr schwer direkt nitrieren läßt[25] wurde das als Ausgangssubstanz für die Darstellung von 1-Methyl-3-nitropyridiniumjodid (30) dienende 3-Nitropyridin (28) aus 3-Aminopyridin (29) durch

25) M. KIMURA und Y. TAKANO, J. pharmac. Soc. Japan, 79, 549 (1959)

Oxydation mit CARO'scher Säure dargestellt[26) 27) 28)].

Die Quaternisierung von 28 mit Methyljodid wurde im Einschlußrohr vorgenommen, da sich 30 beim Erhitzen der beiden Reaktanden in Lösung nur unvollständig bildete[29)].



29 28 30

Die Oxydation des quartären Salzes 30 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-lösung[4)] lieferte eine einheitliche Substanz: 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32). Die Zuordnung konnte mit Hilfe von Vergleichssubstanzen (1-Methyl-3-nitropyridon-(2) (31) und 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32)) eindeutig getroffen werden.

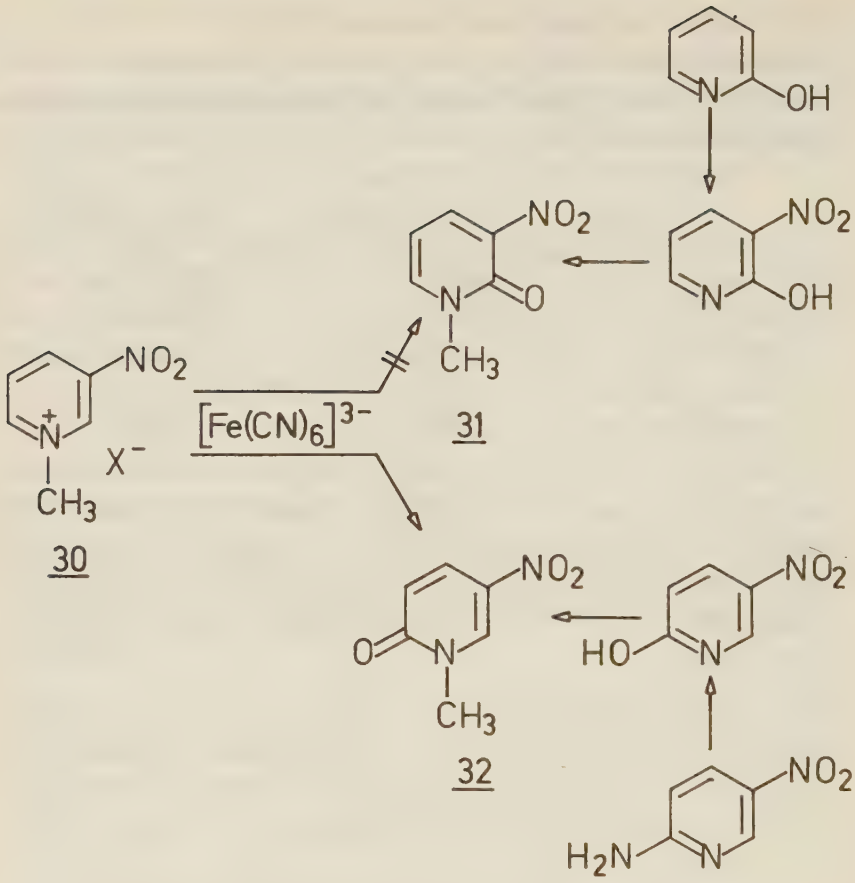
---

26) A. FISCHER, W.J. GALLOWAY und J. VAUGHAM, J. chem. Soc. (London) (1964) 3591

27) E.C. TAYLOR und J.S. DRISCOLL, J. org. Chemistry 25, 1716 (1960)

28) O.v. SCHICKH, A. BINZ und A. SCHULZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2593 (1936)

29) A.E. TSCHITSCHIBABIN und A.W. KIRSSANOW, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1226 (1928)



Das bei der Nitrierung von 2-Hydroxypyridin (42) als Hauptprodukt entstehende 2-Hydroxy-3-nitropyridin[30) 31) 32)] wurde mit Dimethylsulfat in das 1-Methyl-3-nitropyridon-(2) (31) verwandelt[33)].

---

30) A.E. TSCHITSCHIBABIN und J.G. BYLINKIN, J. russ. physik.-chem. Ges. 50, 471 (1918)
31) A. BINZ und H. MAIER-BODE, Angew. Chem. 49, 486 (1936)
32) R.R. BISHOP, E.A.S. CAVELL und N.B. CHAPMAN, J. chem. Soc. (London) (1952) 437
33) A.E. TSCHITSCHIBABIN und R.A. KONOWALOWA, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1712 (1925)

Die Nitrierung von 2-Aminopyridin erfolgte hauptsächlich in 5-Stellung, so daß das resultierende 2-Amino-5-nitropyridin durch Verkochen der diazotierten Aminogruppe in das 2-Hydroxy-5-nitropyridin[34) 35)] und mit Dimethylsulfat in das 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32)[36)] umgewandelt werden konnte.

Die Identität der aus der Oxydationsreaktion isolierten Verbindung 32 mit der authentischen Verbindung ergab sich aus der Übereinstimmung der physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften.

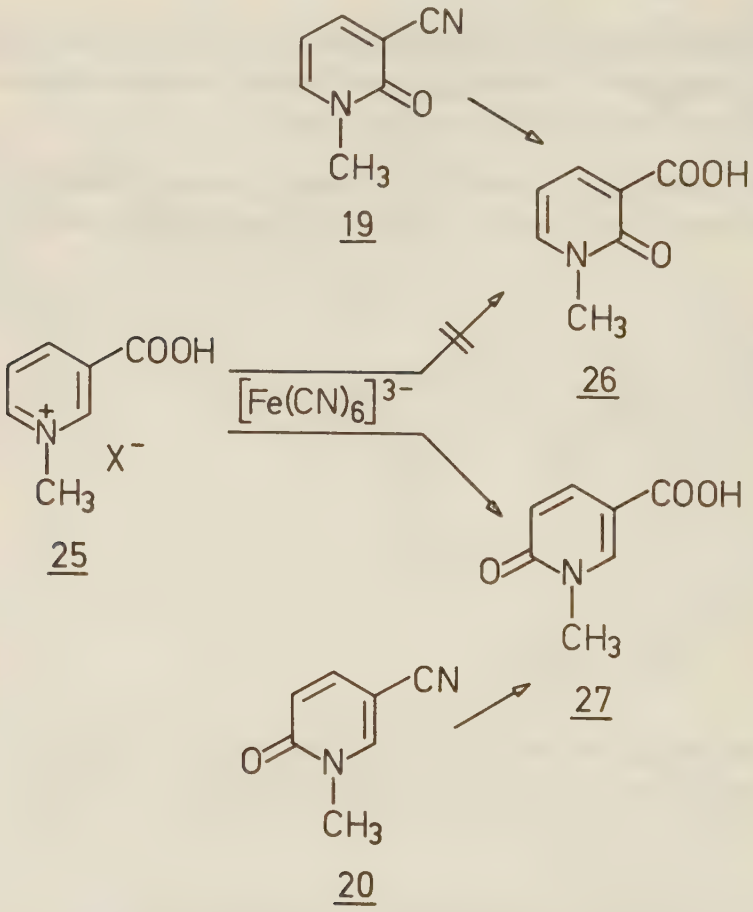
Nach dünnschicht- und gaschromatographischer Analyse konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß auch das Pyridon 31 entstanden war.

---

34) A.E. TSCHITSCHIBABIN, J. russ. physik.-chem. Ges. 46, 1236 (1914)
35) W.T. CALDWELL und E.C. KORNFELD, J. Amer. chem. Soc. 64, 1695 (1942)
36) C. RÄTH, Liebigs Ann. Chem. 484, 52 (1930)

6. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methylpyridiniumcarbonsäure-(3)-methylsulfat

Bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 25 entsteht ausschließlich 1-Methylpyridon-(6)-carbonsäure-(3) (27).



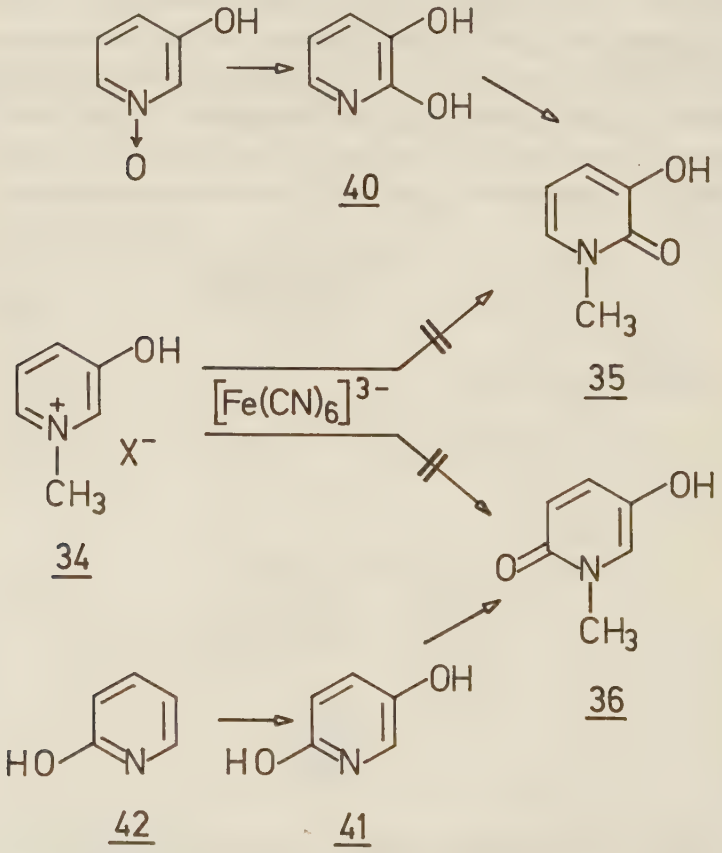
1-Methylpyridiniumcarbonsäure-(3)-methylsulfat (25) wurde erstmals kristallin dargestellt und mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-lösung oxydiert[4].

Da sowohl die 1-Methyl-2-oxonicotinsäure (26) als auch die 1-Methyl-6-oxonicotinsäure (27) als Reaktionsprodukte erwartet wurden, mußten beide Verbindungen spezifisch synthetisiert werden. Dafür bot sich die Verseifung der isomeren 1-Methyl-3-cyanopyridone 19 und 20 an. Mit Hilfe des dünnschichtchromatographischen Vergleichs konnte eindeutig entschieden werden, daß bei der Oxydation von 25 in Übereinstimmung mit den Literaturangaben[14) 19)] die 1-Methyl-6-oxonicotinsäure (27) entsteht.

Auch in der von der Hauptmenge 27 befreiten Mutterlauge des Ansatzes konnte dünnschichtchromatographisch keine 1-Methyl-2-oxonicotinsäure (26) nachgewiesen werden, die auch an der intensiv hellblauen Fluoreszenz der wäßrigen Lösung bei Verwendung von langwelligem UV-Licht (350 - 360 nm) festgestellt werden kann; man erkennt so bereits Spuren von zugemischter 1-Methyl-2-oxonicotinsäure neben viel 1-Methyl-6-oxonicotinsäure.

7. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumjodid

Zur Darstellung der beiden Isomere 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (35) und 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (36) sollte die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 34 angewandt werden. Von den beiden Pyridonen ist nur 35 in der Literatur beschrieben[37]. 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) wurde bis jetzt noch nicht dargestellt.



37) A.F. BICHEL und J.P. WIBAUT, Recueil Trav. chim. Pays Bas 65, 65 (1946)

3-Hydroxypyridin (33) wurde zu 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumjodid (34) quaternisiert, dieses mit Hilfe eines stark basischen Anionenaustauschers in das quartäre Hydroxid verwandelt und nach[4] mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-lösung oxydiert. Bei normalen Bedingungen zeigte sich keinerlei Reaktion. Um sicher zu entscheiden, daß kein Pyridon entstanden war, wurden die in Frage kommenden Verbindungen 35 und 36 unabhängig synthetisiert.

2-Hydroxypyridine können mit Methylierungsmitteln in 1-Methyl-2-pyridone verwandelt werden[8]. Es war somit notwendig, 2, 3-Dihydroxypyridin (40) und 2, 5-Dihydroxypyridin (41) darzustellen und zu den entsprechenden Pyridonen umzusetzen.

2, 3-Dihydroxypyridin (40) ist in der Literatur beschrieben[28) 38) 39)] und wurde aus 3-Hydroxypyridin-N-oxid[40)] und Acetanhydrid durch nachfolgende Hydrolyse gewonnen[16)]. Die Methylierung von 40 mit Methyljodid im Einschlußrohr bei 135° lieferte in glatter Reaktion ausschließlich 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (35). BICHEL und WIBAUT[37)] erhielten dieselbe Verbindung nach sechsstufiger Synthese aus 3-Brompyridin.

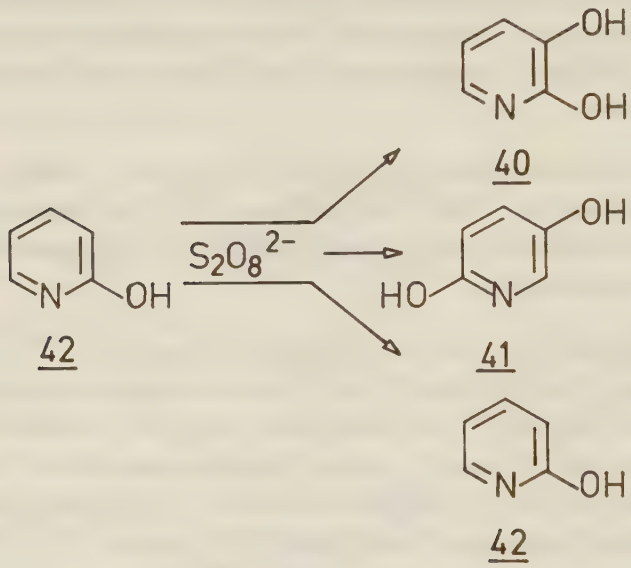
2, 5-Dihydroxypyridin (41)[41) 42)] konnte aus 2-Hydroxypyridin (42) durch modifizierte ELBS-Oxydation mit Peroxodisulfat dargestellt werden[43)]. Diese Darstellungsmethode birgt aber zwei Schwierigkeiten:

a) es resultiert immer ein Gemisch aus drei Substanzen, die als 2-Hydroxypyridin (42), 2, 3-Dihydroxypyridin (40) und 2, 5-Dihydroxypyridin (41) identifiziert wurden.

---

38) R. KUDERNATSCH, Mh. Chem. 18, 613 (1897)
39) E. PLAZEK und Z. RODEWALD, Roczniki Chem. 16, 502 (1937): ref. C., 1937, I, 3634
40) E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. 71, 67 (1949)
41) H.J. DEN HERTOG, J.P. WIBAUT, F.R. SHEPMAN und A.A. v.d.WAL, Recueil Trav. chim. Pays Bas 69, 700 (1951)
42) R. ADAMS und T.R. GOVINDACHARI, J. Amer. chem. Soc. 69, 1806 (1947)

b) beim Umkristallisieren wie bei[43] beschrieben, zersetzt sich ein Teil des 2,5-Dihydroxypyridins zu rotbraunen Substanzen. Außerdem neigt 41 zur Bildung von übersättigten Lösungen.



Die Literaturvorschrift[43] wurde deshalb modifiziert: 2-Hydroxypyridin und 2,3-Dihydroxypyridin lösen sich im Gegensatz zu 2,5-Dihydroxypyridin relativ gut in Chloroform. Durch Soxhlet-Extraktion mit absolutem Chloroform wurden die unerwünschten Nebenprodukte aus dem Gemisch der drei Pyridine entfernt, und so das 2,5-Dihydroxypyridin durch Kristallisation oder Vakuumsublimation rein gewonnen.

Die Methylierung von 41 erfolgte mit Methyljodid bei 130° im Einschlußrohr. Das 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (36) ließ sich jedoch - auch nach der Sättigung des wäßrigen Ansatzes mit festem Ammoniumsulfat - nicht vollständig mit lipophilen Lösungsmitteln ausschütteln. Die Aufarbeitung gestaltete sich deshalb schwierig, da die Extraktion mit Äthanol oder äthanol-

43) E.J. BEHRMANN und B.M. PITT, J. Amer. chem. Soc. 80, 3717 (1958)

haltigen Lösungsmitteln vorgenommen werden mußte. Die hierbei mitextrahierten, aus der Methylierung und anschließenden Aufarbeitung stammenden Jodide mußten auf umständliche Art wieder entfernt werden. Hierzu kamen zwei Methoden in Frage:

a) Ionenaustausch

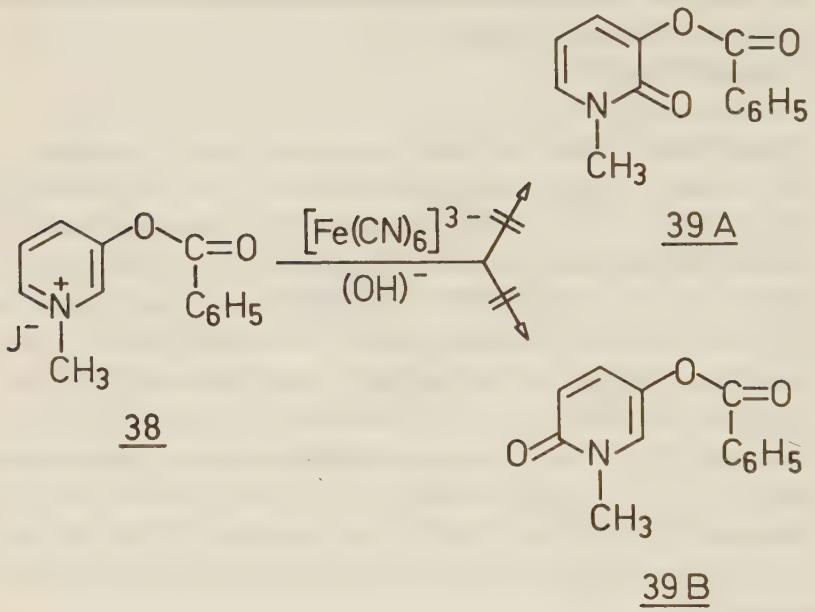
b) Fällung mit Silberionen

36 ist in saurer Lösung recht stabil, zersetzt sich aber in alkalischer Lösung zu einem Gemisch von farbigen und fluoreszierenden Substanzen. Damit schied Weg a) aus, da die große Oberfläche des Ionenaustauschers eine oxydative Zerstörung des Pyridons 36 begünstigte. Zur Entfernung der Jodide erwies sich schließlich Silbersulfat wegen seiner Schwerlöslichkeit als geeignet, denn ein großer Überschuß an Silberionen mußte wiederum wegen deren Oxydationswirkung auf das Pyridon vermieden werden. Der Überschuß an Silberionen wurde mit schwefliger Säure gefällt, wobei auch gleichzeitig die eventuell entstandenen Oxydationsprodukte wieder reduziert wurden. Nach einer chromatographischen Reinigung an schwach saurem Aluminiumoxid konnte das 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (36) rein erhalten werden. Beim Versuch einer Hochvakuumdestillation trat teilweise Zersetzung ein.

Für die Vergleichssubstanzen 35 und 36 wurden dünnschichtchromatographische Nachweismethoden ausgearbeitet, um mit deren Hilfe die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 34 nochmals zu überprüfen. Dabei zeigte sich erneut, daß keines der beiden 1-Methyl-3-hydroxypyridone entstand. Bei extremen Reaktionsbedingungen (70°; 36 Std.) bildeten sich geringe Mengen einer unbekannten Substanz (37), die in Lösung stark fluoreszierte. Sie ist mit keinem der gesuchten Pyridone 35 bzw. 36 identisch. Auf eine genauere Charakterisierung wurde wegen der geringen Menge verzichtet.

Die Oxydation des quartären Hydroxids von 34 mit alkalischer Permanganatlösung führte zu einer völligen Zersetzung der Ausgangssubstanz. Schließlich wurde noch versucht, durch Hexacyanoferrat(III)-Oxydation des quartären Benzoylesters 38 die isomeren Pyridonester 39 A bzw. 39 B und

durch deren Hydrolyse die entsprechenden Pyridone 35 bzw. 36 darzustellen.



Das kristalline Jodid 38 hydrolysierte jedoch schon im alkalischen Ansatz, bevor es zu einer Oxydation kommen konnte, in 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumsalz und Benzoat, so daß auch dieser Weg zur Darstellung von 35 bzw. 36 ausschied.

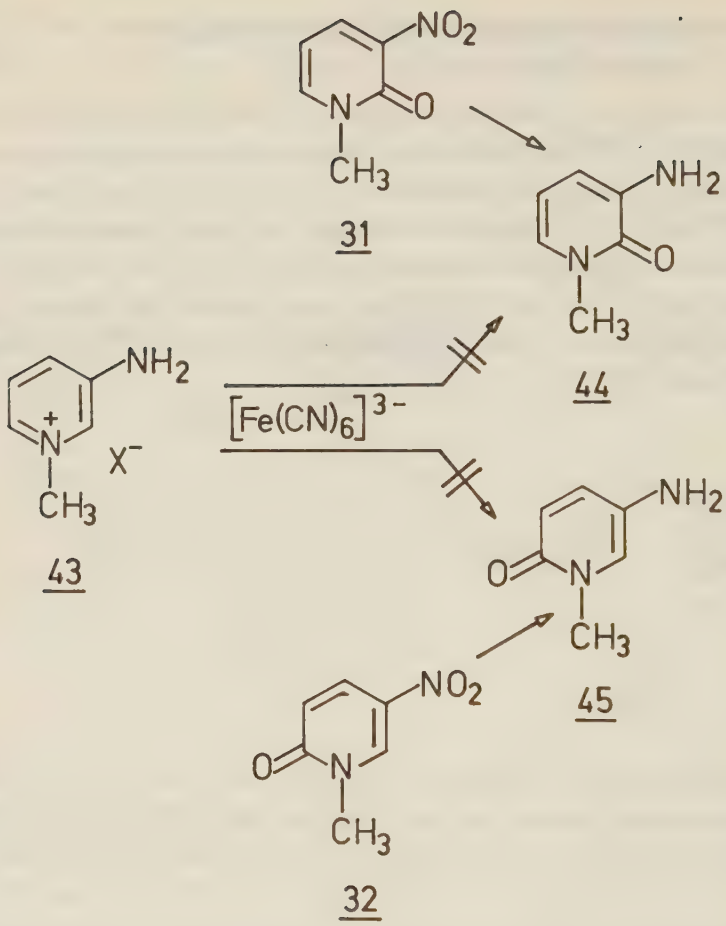
Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Darstellung der isomeren 1-Methyl-3-hydroxypyridone 35 und 36 durch Hexacyanoferrat(III)-Oxydation nicht möglich ist.

8. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-aminopyridiniumjodid

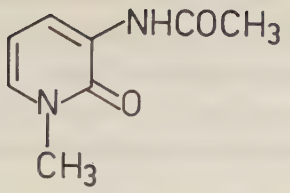
Bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-aminoyridiniumjodid (43) nach[4] entsteht ein kompliziert zusammengesetztes Reaktionsgemisch, aus dem keine Hauptsubstanz isoliert werden kann. Zum Vergleich wurden die beiden 1-Methyl-3-aminopyridone 44 und 45 spezifisch dargestellt und zum dünnschichtchromatographischen Vergleich herangezogen. Hierzu eignete sich die Reduktion der entsprechenden Nitropyridone 31 und 32 nach der Methode von LINSTEAD und Mitarbeitern[44) 45)] mit Palladium-Kohle und Cyclohexen.

44) P.P. LINSTEAD, E.A. BRAUDE, P.W.D. MITSCHELL, K.R.H. WOOLRIDGE und L.M. JACKMAN, Nature (London) 169, 100 (1952)

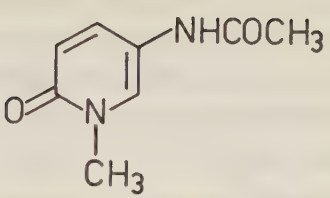
45) Y. AHMAD und D.H. HEY, J. chem. Soc. (London) (1954) 4516



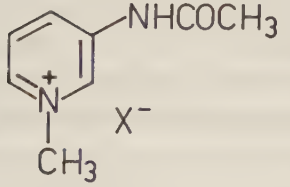
Die 1-Methyl-3-aminopyridone 44 und 45 sind labile, wachsartige Substanzen, die zur Stabilisierung in die Acetamidoderivate 46 und 47 A bzw. die Benzamidoderivate 48 und 49 und zur weiteren Charakterisierung in die Pikrate verwandelt wurden.



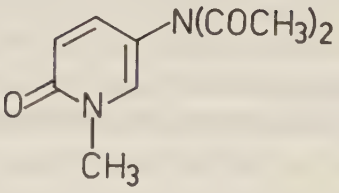
46



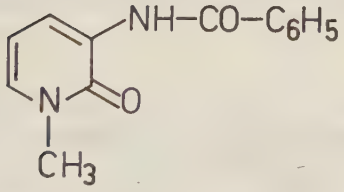
47



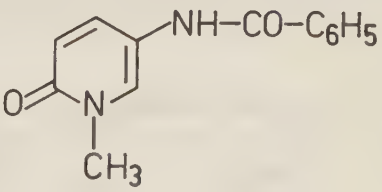
50



47A



48



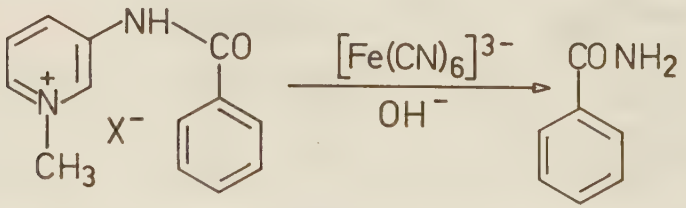
49

Die 1-Methyl-3-aminopyridone 44 und 45 lösen sich gut in Wasser, lassen sich aber aus mit Kaliumcarbonat gesättigter wäßriger Lösung durch Chloroform glatt extrahieren. Deshalb wurde nach der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation[4] von 43 das wäßrige Reaktionsgemisch mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der leicht basisch reagierende Chloroform-Extrakt bestand aus einem dunkelgrünen Öl von widerlichem Geruch, das sich in Wasser löste. Diese Lösung zeigte in größerer Verdünnung eine intensive gelbgrüne Fluoreszenz. Bei der Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel konnten wenigstens zehn z.T. intensiv fluoreszierende Substanzen unterschieden werden. Hierbei war aber keines der beiden

Aminopyridone 44 und 45 nachzuweisen. Die Acetylierung des Chloroform-Extraktes lieferte auch keines der Acetamidopyridone 46 oder 47. Ebenso negativ verlief die Benzoylierung des Chloroform-Extraktes nach SCHOTTEN-BAUMANN (48 und 49) und die Versuche zur Darstellung der Pikrate von 44 bzw. 45. In keinem Falle konnten definierte Substanzen isoliert werden.

Setzte man zur Oxydation mit Hexacyanoferrat(III) nicht das quartäre Aminopyridiniumsalz 43, sondern das Acetamidopyridiniumsalz 50 ein, so erhielt man geringe Mengen einer einheitlichen Substanz, die sich als 1-Methyl-3-acetamidopyridon-(2) (46) erwies. Im ausgeschüttelten Rückstand des Ansatzes konnten noch reichliche Mengen Ausgangssubstanz nachgewiesen werden.

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von quartärem 1-Methyl-3-benzamidopyridiniumjodid (51) lieferte keines der möglichen Benzamidopyridone 48 oder 49, sondern in geringer Menge Benzamid.



51

III. Analytik der Reaktionsprodukte aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation verschiedener 3-substituierter 1-Methylpyridiniumsalze

1. Dünnschichtchromatographie

Zur dünnschichtchromatographischen Analytik der isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone eigneten sich mit einer Ausnahme die Trennungen auf Kieselgelplatten, die mit den verschiedenen Fließmittelsystemen ausreichende Rf-Unterschiede ergaben.

Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde UV-Licht und Dragendorff's Reagens[46] verwendet. Nach dem Gegensprühen mit 50proz. äthanolischer Schwefelsäure traten die Pyridone als orangefarbene Flecke auf grauem Hintergrund hervor. Für die Detektion der Hydroxypyridone (phenolisches Hydroxyl) wurde Eisen(III)-chloridlösung, für die Aminopyridone nacheinander die Diazolösungen 1 und 2 verwendet (siehe Beschreibung der Versuche).

Die Rf-Werte der verschiedenen isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die in Klammern angegebenen Werte bringen zum Ausdruck, daß dieses Pyridon bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation nicht nachzuweisen war.

---

46) H. THIES und F.W. REUTHER, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

Tabelle 1

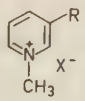
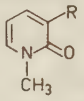
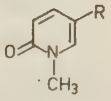
Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von: 	Sorptions-mittel	Fließ-mittel	Pyridon-(2) 	Pyridon-(6) 
R = -H	KF	I	0, 51	-
R = $-CH_3$	KF	I (2 x entwick.)	0, 68	0, 41
R = $-CH_2-CH_2OH$	KF	II	0, 62	0, 40
R = $-CH_2-CH_2-CH_2OH$	KF	II	0, 70	0, 45
R = $-NO_2$	KF	I VI	(0, 42) (0, 68)	0, 64 0, 87
R = -COOH	KF	X	(0, 29)	0, 72

Tabelle 2

Rf-Werte der isomeren 1-Methyl-3-cyanopyridone und deren Hydrolyseprodukte

	Sorptions-mittel	Fließ-mittel	Pyridon-(2)	Pyridon-(6)
R = -CN	KF	I (2 x entw.)	0,55	0,70
		IV	0,84	0,95

Hydrolyseprodukte:

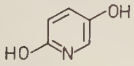
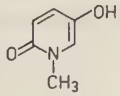
R = $-CONH_2$	KF	I (2 x entw.)	0,26	0,0
		IV	0,70	0,48
R = $-CONHCH_3$	KF	I (2 x entw.)	0,43	0,19
		IV	0,85	0,62
Fluoreszenzlöschung bei Verwendung von UV-Licht	KF	I und IV	hellblau	dunkelblau

Die verschiedenen Verfahren der Dünnschichtchromatographie auf aktiven Kieselgelplatten (siehe Tabelle 1 und 2) erwiesen sich mit einer Ausnahme als ungeeignet für eine Trennung der isomeren Hydroxypyridine und 1-Methyl-3-hydroxypyridone. Kieselgel ist für diese Substanzen zu aktiv, denn es treten Zersetzungserscheinungen auf der Platte ein. Außerdem können die in Frage kommenden Substanzen nicht oder nur sehr schlecht mit Dragendorff'schem Reagens[46] sichtbar gemacht werden. Versuche auf

Aluminiumoxid-, Kieselgur-, Talkum- und Polyamid-Trennschichten mit den verschiedensten Fließmittelsystemen verliefen nicht zufriedenstellend. Allein auf Zelluloseplatten und mit sauren Fließmittelsystemen konnten gute Ergebnisse erzielt werden. Die Detektion erfolgte mit 5proz. wäßriger Eisen(III)-chloridlösung.

Tabelle 3

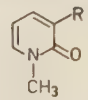
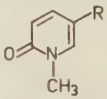
Rf-Werte verschiedener Hydroxypyridine und 1-Methylpyridone

Substanz	Sorptions-mittel	Fließ-mittel	Rf-Wert	Eisen(III)-chlorid-reaktion
42	Z	VII	0,78	hellbraun
33	Z	VII	0,94	dunkelbraun
40	Z	VII VIII	0,63 0,51	blau
41 	Z	VII VIII	0,72 0,45	violett-rosa
2	Z	VII VIII	0,91 0,86	gelb-braun
35	Z	VII VIII	0,75 0,69	dunkelblau
36 	Z KF	VII VIII II	0,80 0,75 0,35	schmutzig violett schmutzig weinrot

Die Sichtbarmachung der Aminopyridone erfolgte durch aufeinanderfolgendes Besprühen der Chromatogramme mit den Diazolösungen 1 und 2. (Siehe Beschreibung der Versuche) Die Substanzen traten als verschiedene rot gefärbte Flecke auf hellgrauem Hintergrund hervor. Die Amidopyridone wurden nach der Einwirkung von Joddampf mit Dragendorff's Reagens detektiert.

Tabelle 4

Rf-Werte der isomeren 1-Methyl-3-aminopyridone und deren Derivate

	Sorptions-mittel	Fließ-mittel	 Pyridon-(2)	 Pyridon-(6)
R = $-NH_2$	KF	IX	0,61 (violett)	0,19 (rosarot)
R = $-NHCOCH_3$	KF	VI	0,63	0,47^{+}
R = $-NH-CO-C_6H_5$	KF	I	0,81	0,69

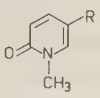
$^{+}$ Diacetylderivat

2. Gaschromatographie

Für die analytischen Untersuchungen der isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone eigneten sich Silicongummisäulen verschiedener Länge, mit denen ausreichende Unterschiede der Retentionszeiten erhalten wurden.

Tabelle 1

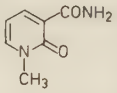
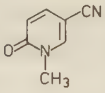
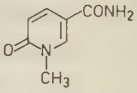
Retentionszeiten der verschiedenen isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone (in Minuten)

	Säulenlänge ft.	Säulentemp. °C	N_2-Durchfluß ml/min.	T_R Pyridon-(2)	T_R  Pyridon-(6)
R = $-CH_3$	6	180	20	4,6	6,4
R = $-CH_2-CH_2OH$	6	200	20	7,2	11,2
R = $-CH_2-CH_2-CH_2OH$	6	200	20	7,3	11,5
R = $-NO_2$	6	200	100	3,1	1,6
R = -CN	12	235	50	4,1	2,0
R = $-CONH_2$	12	235	50	4,8	7,6

Zur quantitativen Bestimmung der Mengenverhältnisse der verschiedenen 1-Methyl-3-cyanopyridone wurden die Flächen unter den Substanzpeaks planimetriert; die gefundenen Werte wurden durch Vergleichslösungen bestätigt.

Tabelle 2

Durchschnittliches Mengenverhältnis (in %) der verschiedenen Pyridone aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von quartären 1-Methyl-3-cyanopyridiniumsalzen

Oxydation von:	Gesamtausbeute				
X = $CH_3SO_4^-$					
Chloroform-Extrakt-1	39,5	49,0	16,0	35,0	-
Chloroform-Extrakt-2	12,0	4,0	6,0	4,0	86,0
Gesamt-Extrakt	51,5	38,5	14,0	27,5	20,0
X = J^-					
Chloroform-Extrakt-1	37,0	53,0	12,0	35,0	-
Chloroform-Extrakt-2	10,5	4,0	4,0	2,0	90,0
Gesamt-Extrakt	47,5	42,0	10,5	27,5	20,0

IV. Zuordnung der Reaktionsprodukte aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation verschiedener 3-substituierter N-Methylpyridiniumsalze

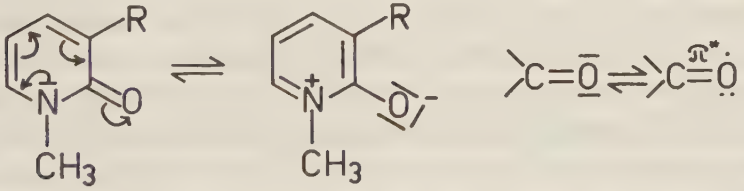
1. Ultraviolett-Spektroskopie

Die Ultraviolettspektren von 3-substituierten 1-Methylpyridonen zeigen zwei verschiedene maximale Absorptionsbanden:

a) bei 225 bis 250 nm und

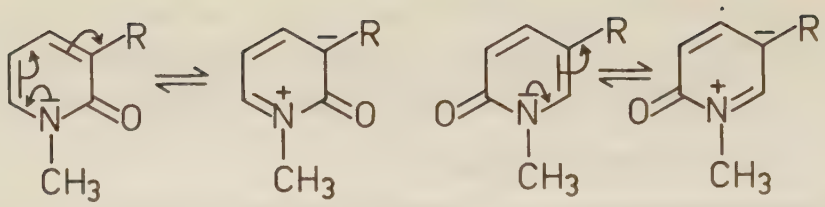
b) bei 300 bis 330 nm.

Das Maximum bei a) wird durch den Übergang eines π-Elektrons des Äthylenorbitals zum Carbonylorbital (Elektronen-Transfer) und bei b) durch den Übergang eines Elektrons des einsamen Elektronenpaares (n) am Sauerstoff in das tiefste antibindende Orbital (π^+) der Carbonylgruppe des Pyridons verursacht.



Grundzustand	angeregter Zustand	Grund-zustand	angeregter Zustand
a) $\pi \rightarrow \pi^+$ - Übergang (E. T.)		b) $n \rightarrow \pi^+$ - Übergang	

Befindet sich in 3-Stellung des Pyridons ein elektronenziehender Substituent R, so sind für die isomeren Pyridone folgende Grenzstrukturen anzunehmen:



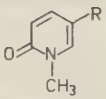
Pyridon-(2) Pyridon-(6)

Im Falle des 2-Pyridons ist mit einem leichteren $n \rightarrow \pi^+$-Übergang zu rechnen, was mit einer bathochromen Verschiebung der Bande bei 300 nm einhergeht. Beim 6-Pyridon führt der leichtere $\pi \rightarrow \pi^+$-Übergang zu einer bathochromen Verschiebung der Bande bei 230 nm. Gleichzeitig damit erhöht sich beim 2-Pyridon die Intensität der Bande bei 300 nm und beim 6-Pyridon die Intensität der Bande bei 230 nm.

Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, daß mit steigender Elektronegativität des Substituenten R (-CN < $-NO_2$) beim 1-Methyl-3-nitropyridon-(2) die erste Bande nur noch als Schulter mit geringer Intensität, die zweite Bande aber deutlich und um 65 nm gegenüber der normalen Lage verschoben auftritt. Beim 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) ist die erste Bande um über 70 nm bathochrom verschoben und fällt damit in die Nähe des zweiten Bandenbereichs, wo dann nur noch eine Schulter bei 314 nm in Erscheinung tritt.

Tabelle 1

Absorptionsmaxima der isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone in nm (Lösungsmittel: Methanol) (Log ε-Wert)

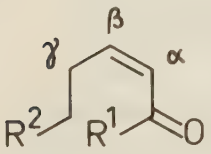
R	Pyridon-(2)		 Pyridon-(6)	
	a) E.T.	b) $n \rightarrow \pi^+$	a) E.T.	b) $n \rightarrow \pi^+$
-CN	233 (3,75)	335 (3,98)	253 (4,30)	306 (3,86)
$-CONH_2$	234,5 (3,74)	329 (3,95)	258 (4,17)	302 (3,71)
$-CONHCH_3$	233 (3,75)	326 (3,87)	258 (4,25)	304 (3,76)
-COOH	232 (3,76)	326 (3,88)	256 (4,27)	301 (3,80)
$-NO_2$	252 (3,28) (Schulter)	365 (3,84)	305 (4,10)	314 (4,03) (Schulter)
$-NHCOCH_3$	250 (3,71)	316 (3,83)	232 (3,88)+	306 (3,56)+
$-NHCO-C_6H_5$	260 (3,86)	324 (4,24)	304 (3,95)	314 (3,91) (Schulter)

+ Diacetylderivat

Tabelle 2

-H	228 (3,80)	301 (3,70)	-	-
$-CH_3$	226 (3,74)	299 (3,68)	227 (3,88)	311 (3,63)
$-CH_2-CH_2OH$	230,5 (3,79)	301,5 (3,89)	230 (3,94)	308,5 (3,72)
$-CH_2-CH_2-CH_2OH$	230 (3,99)	300,5 (4,10)	230 (4,00)	309 (3,78)
-OH	240 (3,61)	299,5 (3,68)	233 (3,80)	332 (3,69)

Nicht so klar ersichtlich ist der Einfluß der "gesättigten" Substituenten[47]. Hier wird - unabhängig von der Art des Pyridons - eine relativ konstante E.T.-Bande beobachtet, während die $n \rightarrow \pi^+$-Bande bei den 6-Pyridonen immer leicht bathochrom verschoben ist. Die Verschiebung beträgt bei Substitution einer Alkyl- oder (ω-Hydroxyalkyl)-Gruppe etwa 10 nm, bei der Hydroxylgruppe etwa 30 nm.



Dies stimmt mit Beobachtungen an α, β-ungesättigten Ketonen überein[48], deren $n \rightarrow \pi^+$-Banden sich bei solchen Substituenten in α-Stellung oder β-Stellung kaum, bei γ-Stellung aber merklich nach längeren Wellenlängen verschieben.

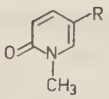
2. Infrarot-Spektroskopie

Bei einem Lagevergleich der Lactamcarbonyl-Frequenzen von isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridonen fällt auf, daß mit einer Ausnahme alle untersuchten 2-Pyridone einen Abfall der C=O-Frequenzen um etwa 20 cm^{-1} gegenüber den 6-Pyridonen aufweisen. Der Grund dafür ist offensichtlich einmal die Möglichkeit einer innermolekularen Stabilisierung durch Resonanzeffekte des Substituenten R mit der Carbonylgruppe bei den 2-Pyridonen, die sich in der Ausbildung von Wasserstoffbrücken oder anderen Elektronenwechselbeziehungen manifestiert, zum anderen der Masseneffekt des Substituenten R in unmittelbarer Umgebung der Carbonylgruppe.

47) E. SPINNER und J.C.B. WHITE, J. chem. Soc. (London) 1966, 991
48) A.I. SCOTT, "Interpretation of the Ultraviolet-Spectra of Natural Products", Pergamon Press, Seite 73, 1964

Tabelle 1

Lage der Lactam-Carbonyl-Valenzschwingungen für isomere 3-substituierte 1-Methylpyridone (in cm^{-1})

R	Pyridon-(2)	 Pyridon-(6)	Δ γ
-H	1656		
$-CH_3$	1640	1659	19
$-CH_2CH_2OH$	1647	1668	21
$-CH_2CH_2CH_2OH$	1648	1665	17
-CN	1655	1679	24
-COOH	1630	1660	30
-OH	1645	1665	20
$-NO_2$	1678	1673	- 5 !

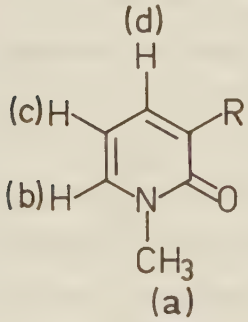
In der Tabelle 1 sind die Δγ-Werte für die Differenzen der Lactamcarbonylfrequenzen von 6-Pyridonen und 2-Pyridonen aufgeführt, die in ihrer Größe ein ungefähres Maß für den Einfluß von Resonanz- und Masseneffekten darstellen.

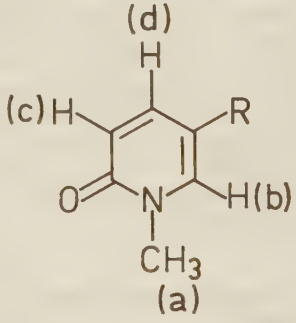
Eine Ausnahme bilden die isomeren 1-Methyl-3-nitropyridone, bei denen die oben genannten Effekte gegenüber dem starken induktiven Effekt der Nitrogruppe auf die Carbonylgruppe zurücktreten. Der Elektronenzug durch die Nitrogruppe bewirkt bei beiden Pyridonen einen Anstieg der C=O-Frequenz, und es ist verständlich, daß der Einfluß einer α-Nitrogruppe (2-Pyridon) im Vergleich zu einer γ-Nitrogruppe (6-Pyridon) größer ist, so daß das 2-Pyridon sogar bei etwas höherer Frequenz absorbiert. Bei α-Diketonen

oder Ketonen, die in α-Stellung elektronenziehende Substituenten tragen, hat man ein ähnliches Ansteigen der Carbonylfrequenzen beobachtet[49].

3. Kernresonanz-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren der isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone erlauben deren eindeutige Zuordnung zur Reihe der 2-Pyridone oder 6-Pyridone.





Beide Heteroaromaten besitzen drei miteinander koppelnde aromatische Protonen (b), (c) und (d), die Spektren vom ABX-Typus liefern. Das Proton (c) liegt immer bei höherem Feld als die beiden anderen Protonen (b) und (d), von denen (b) wegen seiner Nachbarstellung zum Pyridon-Stickstoff gewöhnlich bei tieferem Feld erscheint. Ein elektronensaugender Substituent in 3-Stellung (3-CN; 3-NO_2) bewirkt eine Verschiebung aller Protonen nach tieferem Feld, wobei der Effekt in der Reihenfolge b > d > c abnimmt. Beim 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) z.B. wird das Proton (b) so weit nach tiefem Feld verschoben, daß ein Spektrum des AMX-Typus entsteht, das leichter zu interpretieren ist. Normalerweise unterscheidet sich die chemische Verschiebung der Protonen (b) und (d) so wenig, daß teilweise Überlappungen der Signale im AB-Teil des Spektrums auftreten.

---

49) L.J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. D. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1966

Die entscheidende Information zur Einordnung der Pyridone in die 2- oder 6-Reihe erhält man aus der Zahl der Kopplungen und der Größe der Kopplungskonstanten von (b), (c) und (d).

Das Proton (c) des 2-Pyridons spaltet mit (d) und (b) zu je zwei Dubletts mit zwei "Ortho"-Kopplungskonstanten von 7 - 8 Hz auf, so daß normalerweise ein Quartett resultiert. Wenn die Kopplungskonstante $J_{cb} = J_{cd}$ ist, fallen die vier Linien zu einem Triplett zusammen. Die Protonen (b) und (d) koppeln ebenfalls miteinander und ergeben je ein Dublett mit der "Meta"-Kopplungskonstanten von 2 - 3 Hz.

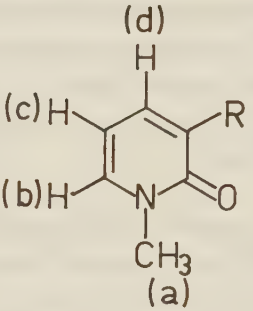
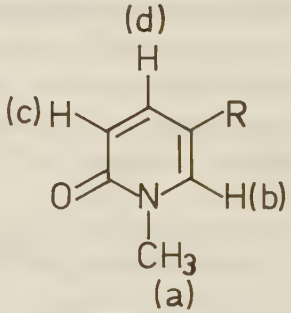
Das Proton (c) des 6-Pyridons spaltet mit (d) in ein Dublett mit der "Ortho"-Kopplungskonstanten 8 - 10 Hz, mit (b) jedoch in einer long-range-Kopplung von höchstens 1 Hz auf, die aber oft weniger als 0,5 Hz beträgt und bei der angewandten Meßtechnik nicht mehr aufgelöst wird. Die Protonen (d) und (b) zeigen das gleiche Verhalten wie beim 2-Pyridon und ergeben je zwei Dubletts mit der Kopplungskonstanten von etwa 3 Hz.

Aus der Aufspaltung von (c) in ein angenähertes Triplett mit 2 etwa gleich großen "Ortho"-Kopplungskonstanten ist mithin auf ein 2-Pyridon zu schließen. Die Aufspaltung von (c) in ein angenähertes Dublett mit einer "Ortho"- und evtl. einer "Para"-Kopplungskonstanten kann nur von einem 6-Pyridon herrühren.

Unter der Annahme, daß die NMR-Spektren angenähert 1. Ordnung sind, ist mit Hilfe der Aufspaltungen des Protons (c) und unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebungen der beiden anderen Protonen (b) und (d) eine Zuordnung der Pyridone ohne allzu großen Rechenaufwand bei der Auswertung der Spektren möglich.

Tabelle

Chemische Verschiebungen in τ (obere Reihen) und Kopplungskonstanten in Hz (untere Reihen) der aromatischen Pyridon-Protonen

R								
	(d)	(c)	(b)	(a)	(d)	(c)	(b)	(a)
$-CH_3$	2,84	3,95	2,74	6,45	2,87	3,53	2,78	6,49
($CDCl_3$)	6,7	6,7	2,0		8,0	<0,5	2,5	
$-CH_2CH_2OH$	2,69	3,77	2,58	6,41	2,66	3,49	2,53	6,49
($CDCl_3$)	7,0	7,0	2,2		8,5	1,5	3,0	
$-CH_2CH_2CH_2OH$	2,72	3,77	2,60	6,40	2,70	3,41	2,52	6,43
($CDCl_3$)	7,0	7,0	2,0		9,0	1,0	2,5	
$-OH$	2,80	3,49	2,63	6,25	2,34	3,22	2,52	6,29
(D_2O)	7,5	7,0	2,0		9,5	1,0	3,0	
$-CN$	2,22	3,63	2,09	6,35	2,67	3,42	2,05	6,39
($CDCl_3$)	7,0	7,0	2,0		9,5	0,7	2,5	
$-NO_2$	1,63	3,60	1,78	6,41	1,91	3,56	0,83	6,42
($(CD_3)_2SO$)	7,5	7,0	2,0		10,0	<0,5	3,0	
	J_{cd}	J_{cb}	J_{bd}		J_{cd}	J_{cb}	J_{bd}	

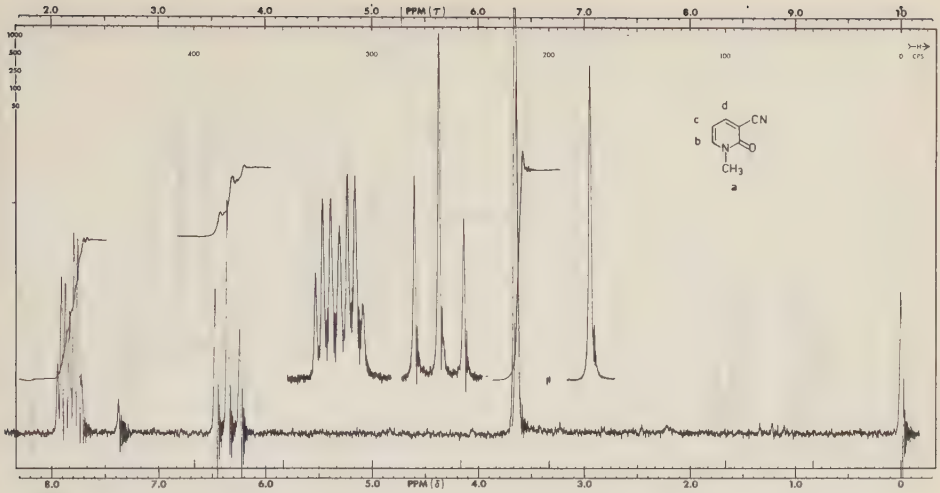


Abb. 1: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-cyanopyridon-(2) in $CDCl_3$

τ = 6, 35 für H_a; τ = 2, 09 für H_b; τ = 3, 63 für H_c; τ = 2, 22 für H_d;
$J_{cd} = J_{cb}$ = 7 Hz; J_{bd} = 2 Hz.

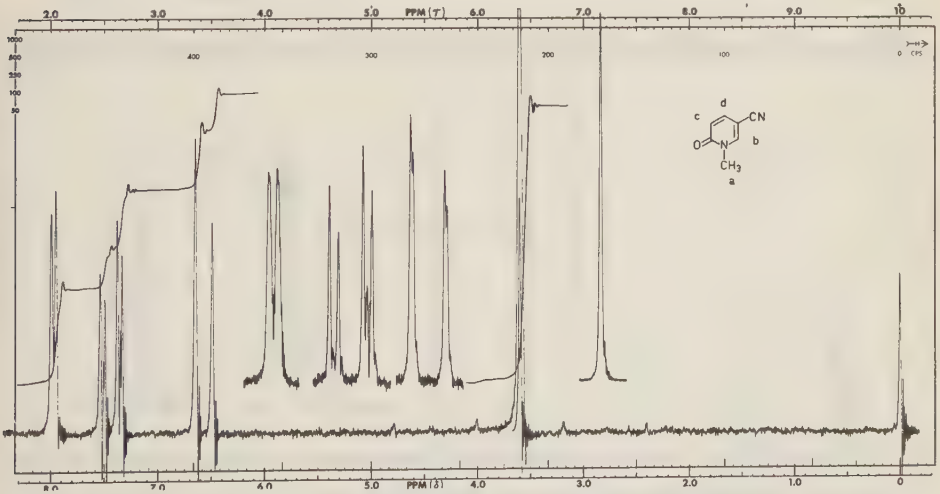


Abb. 2: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-cyanopyridon-(6) in $CDCl_3$

τ = 6, 39 für H_a; τ = 2, 05 für H_b; τ = 3, 42 für H_c; τ = 2, 67 für H_d;
J_{cd} = 9, 5 Hz; J_{cb} = 0, 7; J_{bd} = 2, 5 Hz.

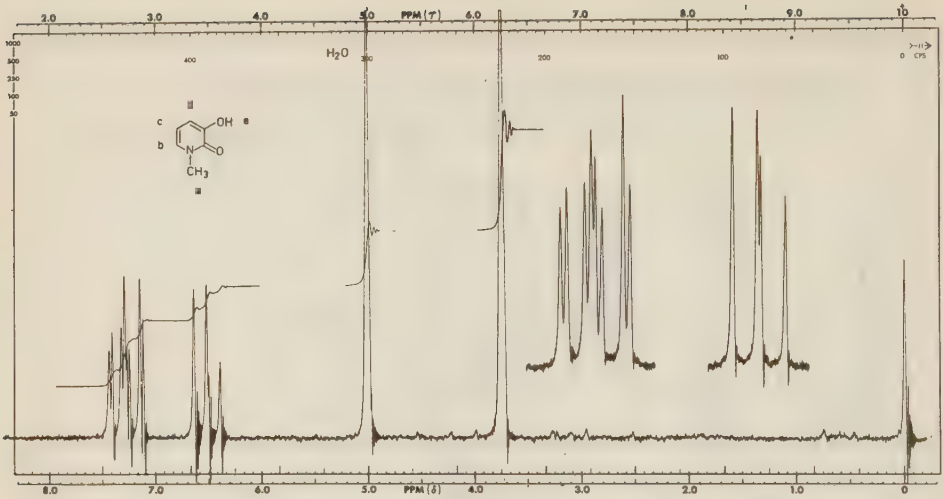


Abb. 3: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) in D_2O

τ = 6,25 für H_a; τ = 2,63 für H_b; τ = 3,49 für H_c; τ = 2,80 für H_d; τ = 2,3 (breit) für H_e in $CDCl_3$; τ = 4,90 für H_e in CD_3OD. J_{cd} = 7,5 Hz; J_{cb} = 7,0 Hz; J_{bd} = 2,0 Hz.

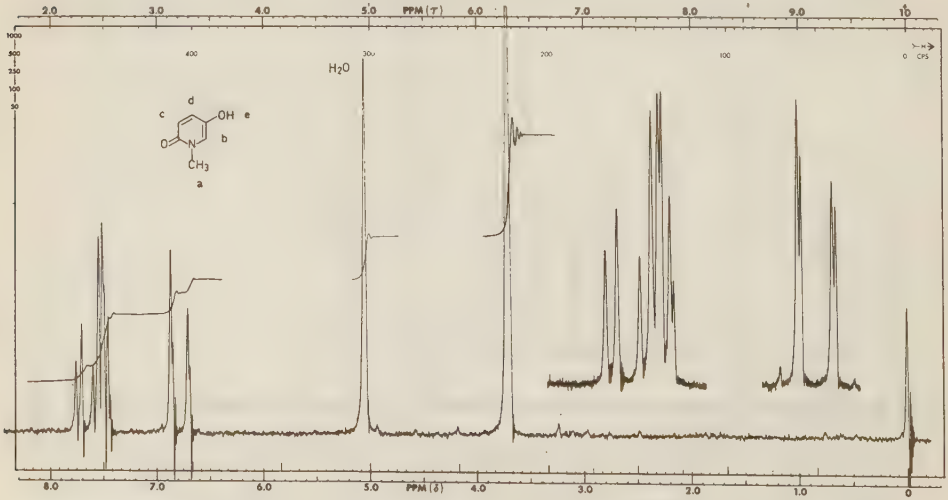


Abb. 4: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) in D_2O

τ = 6,29 für H_a; τ = 2,52 für H_b; τ = 3,22 für H_c; τ = 2,34 für H_d; τ = 4,87 für H_e in CD_3OD. J_{cd} = 9,5 Hz; J_{cb} = 1,0 Hz; J_{bd} = 3,0 Hz.

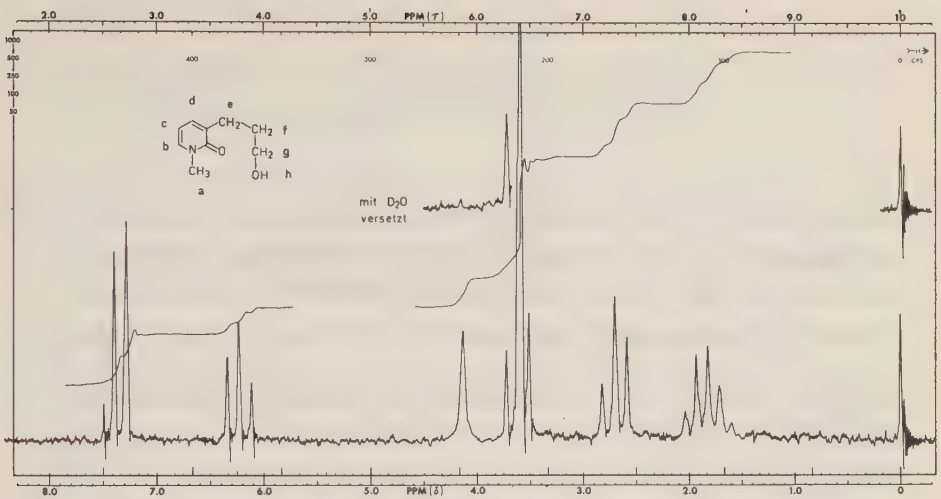


Abb. 5: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) in $CDCl_3$

τ = 6,40 für H_a; τ = 2,60 für H_b; τ = 3,77 für H_c; τ = 2,72 für H_d; τ = 7,29 für H_e; τ = 8,17 für H_f; τ = 6,41 für H_g; τ = 5,86 für H_h.
$J_{cd} = J_{cb}$ = 7 Hz; J_{bd} = 2 Hz.

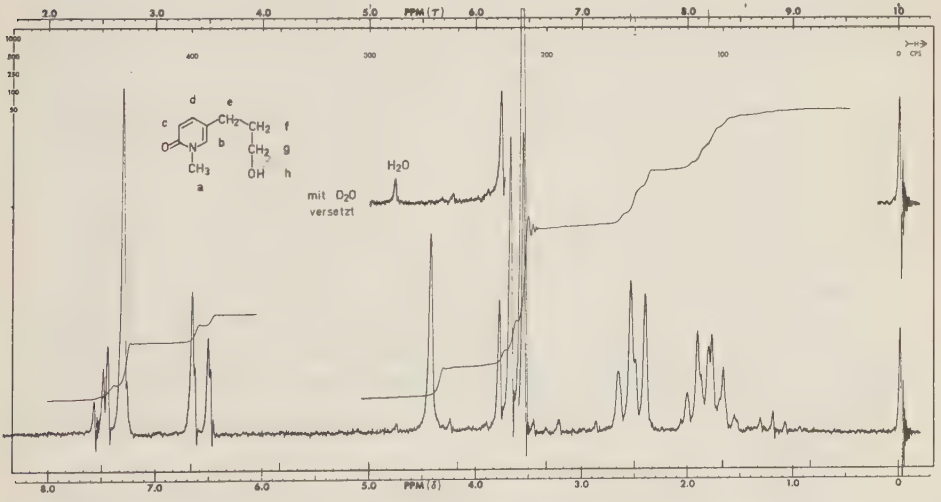


Abb. 6: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6) in $CDCl_3$

τ = 6,43 für H_a; τ = 2,52 für H_b; τ = 3,41 für H_c; τ = 2,70 für H_d; τ = 7,46 für H_e; τ = 8,20 für H_f; τ = 6,32 für H_g; τ = 5,58 für H_h.
J_{cd} = 9 Hz; J_{cb} = 1 Hz; J_{bd} = 2,5 Hz.

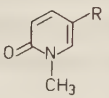
ERGEBNIS

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter 1-Methylpyridiniumverbindungen wurde eingehend untersucht. Bei der Reaktion entstehen - unabhängig von der Art des Anions - normalerweise zwei isomere 3-substituierte 1-Methylpyridone vom Typus des 2-Pyridons und des 6-Pyridons.

Durch UV-, IR- und NMR-Untersuchungen und Vergleich mit unabhängig synthetisierten Pyridonen konnte die Zuordnung der Reaktionsprodukte eindeutig erfolgen. Mit Hilfe dünnschicht- und gaschromatographischer Verfahren wurden Nachweismethoden für die Isomere ausgearbeitet; die präparative Trennung erfolgte säulenchromatographisch.

Tabelle

Reaktionsprodukte und deren Mengenverhältnis (in%) aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter 1-Methylpyridiniumverbindungen

	Gesamt-Ausbeute	Pyridon-(2)	 Pyridon-(6)	Lit.
-H	49	-	-	
$-CH_3$	70	90	10	
$-C_2H_5$	76	89	11	50)
$-CH_2CH_2OH$	93	70	30	
$-CH_2CH_2CH_2OH$	43	70	30	
-CN	48	52	48	
$-CONH_2$	78	49	51	20) 51)
-COOH	60	-	100	
$-NO_2$	18	-	100	
-OH	0	-	-	
$-NH_2$	0	-	-	

Für die Entstehung eines bestimmten Isomers ist nicht - wie früher[18] angenommen - die bevorzugte Anlagerung eines Hydroxyls zur Pseudobase an C-2 oder C-6 entscheidend, sonst müßte bei der 3-Nitro- oder 3-Carboxylverbindung wegen des größeren elektrophilen Charakters des C-2-Atoms

50) S. SUGASAWA und M. KIRISAWA, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 4, 139 (1956)
51) R.F. DAWSON, D.R. CHRISTMAN, A. D'ADAMO, M.L. SOLT und A.P. WOLF, J. Amer. chem. Soc. 82, 2628 (1960)

gegenüber dem des C-6-Atoms hauptsächlich das 2-Pyridon gebildet werden. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß das Gegenteil der Fall ist.

Die Tatsache, daß die quartären 3-Hydroxy- und 3-Aminopyridine keine Pyridone lieferten, unterstreicht jedoch, daß die Pseudobasenbildung als Voraussetzung für eine Dehydrierung notwendig ist. Durch starke elektronenschiebende Substituenten in 3-Stellung erhalten sowohl C-2 als auch C-6 einen nucleophilen Charakter, welcher die Pseudobasenbildung vereitelt.

Der zweite und entscheidende Schritt zur Pyridonbildung ist die Ablösung zweier Wasserstoffatome der Pseudobase unter Mitnahme von zwei Elektronen, die einer Hydrid-Ion-Eliminierung gleichkommt[2]. Da die Pseudobasenbildung reversibel ist, wird die Dehydrierung dort begünstigt, wo eine leichtere Hydrid-Ion-Eliminierung erfolgt, die von der Stärke des elektromeren und induktiven Effekts des 3-Substituenten abhängt. Substituenten mit negativem E- und I-Effekt (-NO_2; -COOH; -CN) erschweren die Ablösung an C-2 und fördern so indirekt die Ablösung an C-6. Die Einflüsse der beiden Effekte addieren sich zu einem Gesamteffekt, der bei den einzelnen Substituenten sehr unterschiedlich sein kann. Bei der 3-Nitro- oder 3-Carboxylgruppe resultiert ein großer negativer Gesamteffekt, der die Ablösung an C-2 gänzlich verhindert, so daß ausschließlich das 6-Pyridon gebildet wird. Bei der 3-Cyano- oder 3-Carboxamidogruppe ist dieser Effekt nicht so ausgeprägt, was zu keiner eindeutigen Bevorzugung einer bestimmten Pyridonbildung führt.

Es ist leicht einzusehen, daß 3-Alkyl- und 3-(ω-Hydroxyalkyl)-Substituenten mit ihrem - wenn auch geringen positivem Gesamteffekt eine leichtere Hydrid-Ion-Eliminierung an C-2 in unmittelbarer Umgebung des Substituenten bewirken. Der Effekt ist bei 3-Alkylgruppen größer als bei 3-(ω-Hydroxyalkyl)-Gruppen: es entstehen im ersten Fall 90%, im zweiten Fall nur noch 70% 2-Pyridon.

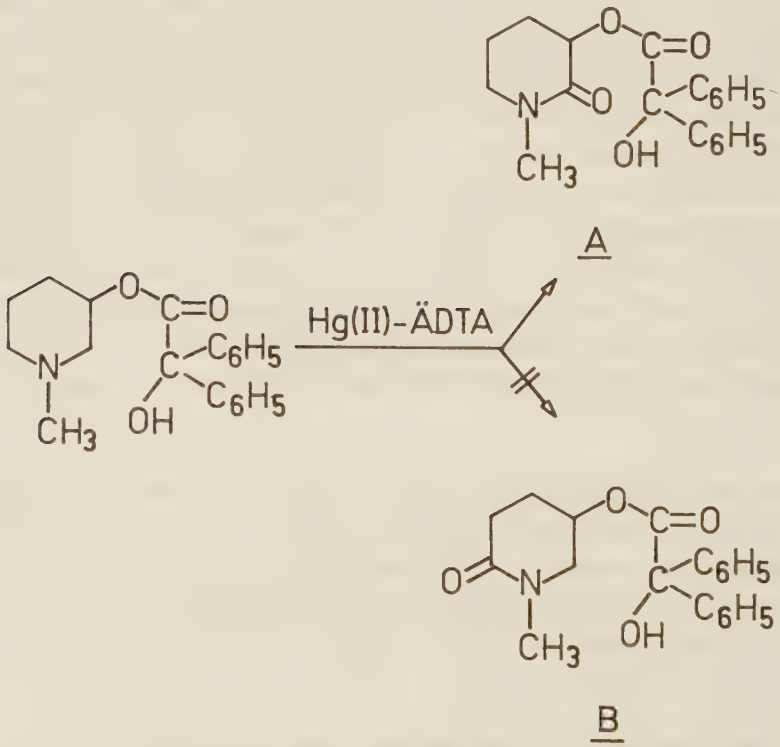
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß gegensätzliche elektromere und induktive Effekte des 3-Substituenten den Ablauf der Reaktion bestimmen. Ist

der positive Effekt zu groß, kann keine Pseudobase entstehen und damit auch keine Pyridonbildung eintreten. Nach einmal erfolgter Pseudobasenbildung fördert ein positiver Gesamteffekt des 3-Substituenten die Bildung des 2-Pyridons, ein negativer die des 6-Pyridons. Bei großen, raumerfüllenden Resten in 3-Stellung kommt zu diesen Effekten noch ein sterischer hinzu, der die Annäherung des Dehydrierungsreagenzes an C-2 erschwert, so daß eine höhere Rate der 6-Pyridonbildung wahrscheinlich wird[52].

52) S. SUGASAWA und M. KIRISAWA, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 3, 190 (1955)

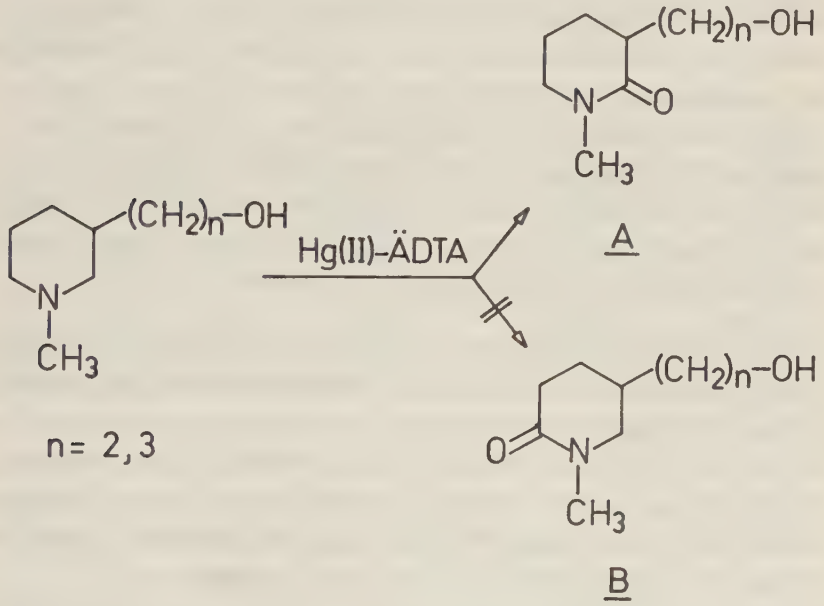
B. KATALYTISCHE HYDRIERUNG DER ISOMEREN 1-METHYL-3-HYDROXYPYRIDONE UND DER 1-METHYL-3-(ω-HYDROXYALKYL)-PYRIDONE

MÖHRLE[53] hatte bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Benzilsäure-3-(1-methylpiperidyl)-ester ein Lactam isoliert, welchem auf Grund eines Mechanismus, der aus Modellversuchen an N-(ω-Hydroxyalkyl)-aminen resultierte, die Konstitution A zugeordnet worden war.



53) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 113 (1966)

SCHNEIDER, MÖHRLE und Mitarbeiter[54] wollten die Gültigkeit dieses Mechanismus auch auf eine Reihe anderer Verbindungen ausdehnen, bei denen das Stickstoffatom im angenommenen Intermediärprodukt ebenfalls nicht durch beide Ringe fixiert war. Für diesen Zweck wurden 3-(ω-hydroxyalkyl)-substituierte N-Methylpiperidine einer Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung unterworfen.



Auch hier wurde postuliert, daß nur das Lactam mit der Konstitution A entstehe, obwohl eine endgültige Entscheidung über die wahre Struktur ebenfalls nicht getroffen werden konnte.

Über die im Teil A dieser Arbeit synthetisierten isomeren 3-hydroxy- und 3-(ω-hydroxyalkyl)-substituierten N-Methylpyridone sollten jetzt die entsprechenden isomeren Piperidone zugänglich gemacht werden. Durch Ver-

54) W. SCHNEIDER, H. MÖHRLE, U. WEDE und E. KÄMMERER, Arch. Pharmaz. 300, 540 (1967)

gleich dieser Lactame mit den bei der vorher erwähnten Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung auftretenden Produkten sollte dann auch möglich sein, endgültige Aussagen über den Verlauf dieser Dehydrierungen zu machen.

I. Erprobung eines geeigneten Katalysators

Bei der katalytischen Hydrierung von 3-hydroxy- und 3-(ω-hydroxyalkyl)-substituierten N-Methylpyridonen stellte sich das Problem, ausschließlich die Doppelbindungen des Heteroaromaten zu hydrieren. Andere reduktive Veränderungen könnten durch Hydrogenolyse der phenolischen oder alkoholischen Hydroxylgruppen oder durch Hydrierung der Säureamidgruppe der Pyridone zu cyclischen Aminen[55] eintreten. So wird z.B. N-Methylpyridon-(2) mit Platin in verdünnter Salzsäure bereits bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck zu N-Methylpiperidin hydriert.

Für die Hydrierung der Doppelbindungen des Pyridons kamen als Katalysatoren Platinoxid und Rhodium in Frage. Während Platinoxid bei größerer Aktivität unerwünschte Nebenreaktionen verursacht, muß bei Rhodium eine zwar spezifischere, aber schwächere Hydrierwirkung in Kauf genommen werden. Der geeignete Katalysator sollte im Test an 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) gefunden werden. Die Hydrierung erfolgte jeweils in wäßriger Lösung (pH 5 - 6) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck.

Platindioxid: (5 g/Mol Pyridon). Schleppende Hydrierung ohne Zäsur nach Verbrauch der theoretisch berechneten Wasserstoffmenge; starke Hydrogenolyse der Hydroxylgruppe (50%); keine vollständige Hydrierung der Ausgangssubstanz.

Rhodium-Kohle 5%: (50 g/Mol Pyridon). Langsame, kontinuierliche Hydrierung mit deutlicher Zäsur nach Verbrauch der theoretisch berechneten Wasserstoffmenge; geringere Hydrogenolyse der Hydroxylgruppe (13%); vollständige Umsetzung der Ausgangssubstanz.

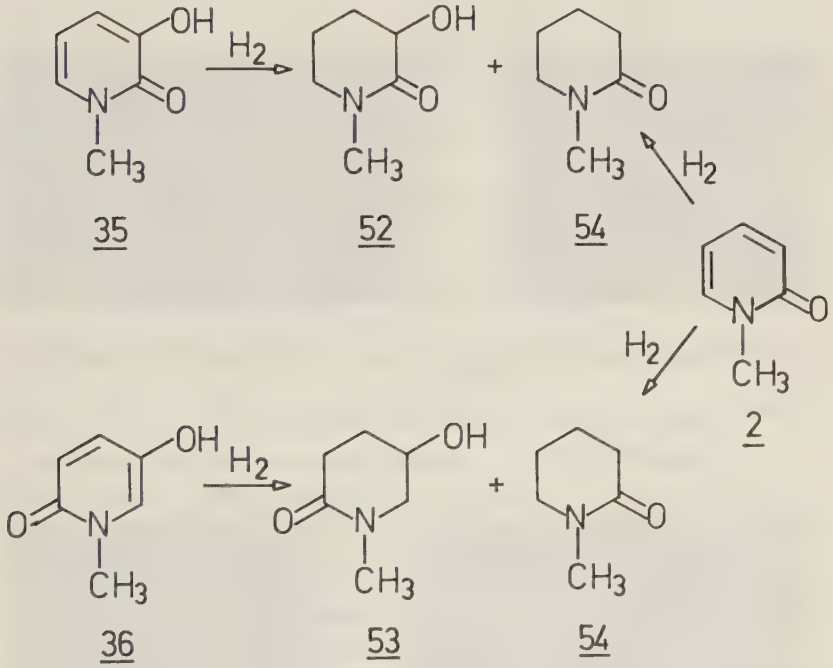
---

55) F. ZYMALKOWSKI, Katalytische Hydrierungen, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart, 1965, Seite 120

II. Katalytische Hydrierung der Pyridone

1. Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) und 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6)

Bei der "Rhodium"-Hydrierung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (35) bzw. 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (36) entstanden jeweils zwei Lactame, von denen eines bei beiden Hydrierungen auftrat und als Hydrogenolyseprodukt identifiziert werden konnte.



Die Trennung der Hydroxylactame 52 und 53 von dem Lactam 54 mußte säulenchromatographisch vorgenommen werden, da bei der Destillation trotz der relativ großen Siedepunktsdifferenzen höchstens eine Anreicherung, aber keine vollständige Trennung erzielt werden konnte.

Aufgrund der Elementaranalysen und der Infrarot- bzw. Kernresonanzspektren konnte das Vorliegen der Hydroxylgruppe in 52 und 53 gesichert werden.

1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2) (52) kristallisiert nach der Destillation aus Chloroform-Petroläther in farblosen Kristallen, die an der Luft leicht zerfließen. Das IR-Spektrum (Abb. 7) zeigt die OH-Banden bei 3485 cm^{-1} und 1090 cm^{-1}, sowie die Lactamcarbonylbande bei 1642 cm^{-1}.

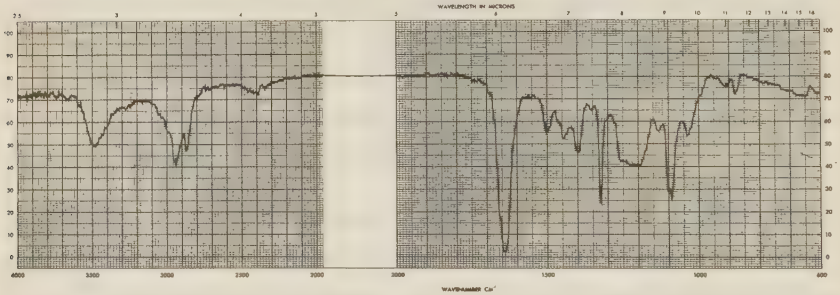


Abb. 7: IR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2) in $CHCl_3$

Das NMR-Spektrum (Abb. 8) zeigt zwei Singuletts bei τ = 7,02 für H_a und τ = 5,76 (austauschbar) für H_f. Daneben sieht man drei Multipletts um τ = 5,94 für H_e, τ = 6,65 für H_b und τ = 8,1 für H_c und H_d. Das Multiplett für H_e hat angenäherte Quadruplett-Struktur (X-Teil eines ABX-Spektraltyps); die Bandenbreite von 17 Hz läßt den Schluß zu, daß eine a/a- und eine a/e-Kopplung zwischen H_e und den vicinalen Methylenprotonen vorliegt, so daß der Hydroxyfunktion überwiegend die äquatoriale Lage zukommt. Das Multiplett für H_b entspricht in erster Näherung dem AB-Teil eines ABXY-Spektraltyps.

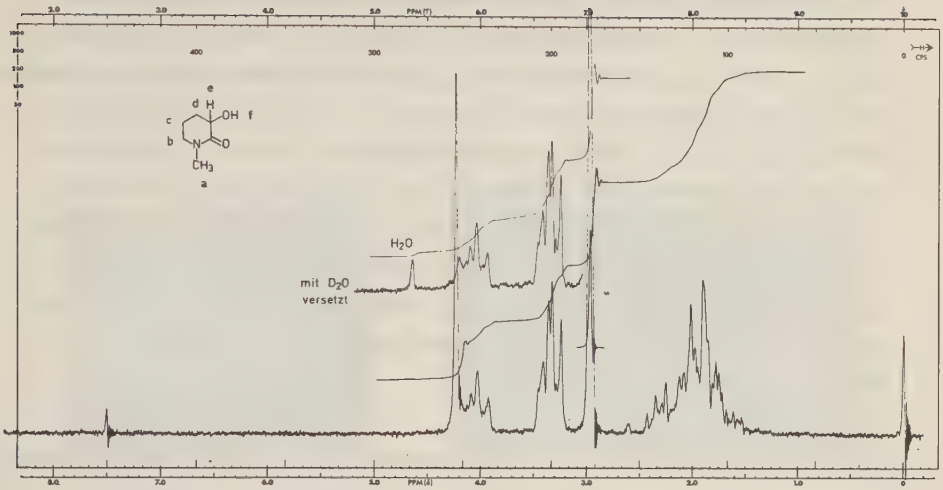


Abb. 8: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2) in $CDCl_3$

1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) (53) stellt eine farblose bis schwach gelb gefärbte, hochviskose Flüssigkeit dar. Im IR-Spektrum (Abb. 9) erkennt man die OH-Banden bei 3600 cm^{-1} (frei) und 3400 cm^{-1} (geb.), sowie bei 965 cm^{-1} und die Lactamcarbonylbande bei 1630 cm^{-1}.

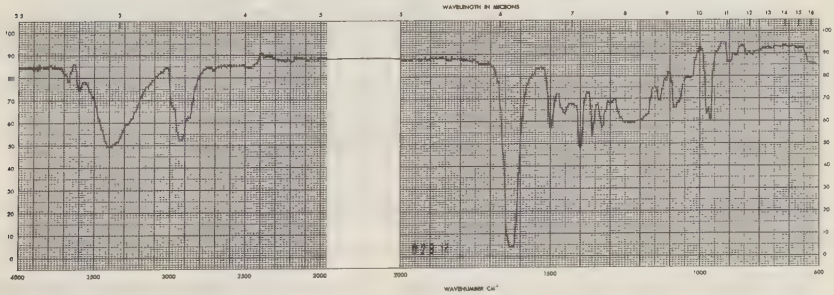


Abb. 9: IR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) in $CHCl_3$

Das NMR-Spektrum (Abb. 10) zeigt neben dem Singulett für H_f $\tau = 5,05$ vier Multipletts: um $\tau = 5,8$ für H_e, $\tau = 6,6$ für H_b, $\tau = 7,55$ für H_c und $\tau = 8,0$ für H_d. Die Pentuplett-Struktur von H_e kommt durch die vier ähnlich koppelnden vicinalen Protonen zustande; die Bandenbreite von 18 Hz läßt hier auf die Beteiligung von vier gauche-Kopplungen schließen, so daß für die Hydroxyfunktion in 3-Stellung eine bevorzugte axiale Lage innerhalb eines Konformerengleichgewichts angenommen werden kann. Die dem Stickstoff benachbarten Protonen H_b bilden den AB-Teil eines ABX-Spektraltyps. Durch Überlagerung der Banden ergibt sich die Aufspaltung in sieben Linien, während das entsprechende Oktett beim Benzilsäureester-53 zu sehen ist (siehe Abb. 15).

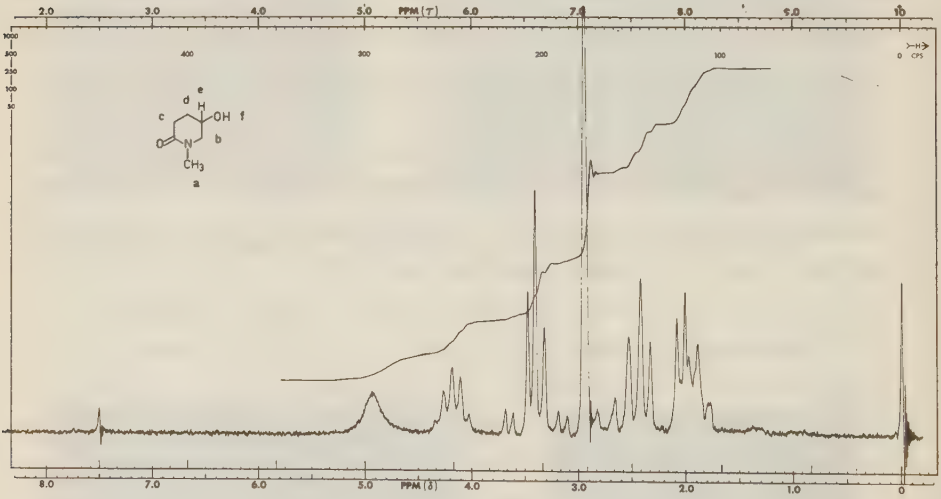


Abb. 10: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) in $CDCl_3$

Die Struktur des Hydrogenolyseproduktes 1-Methylpiperidon-(2) (54) konnte durch Vergleich mit authentischem Material gesichert werden, denn die "Rhodium-Hydrierung" von 1-Methylpyridon-(2) (2) lieferte 54 in fast quantitativer Ausbeute[56) 57) 58)].

56) L. RUZICKA, Helv. chim. Acta 4, 474 (1921)
57) L. RUZICKA, C.F. SEIDEL und F. LIEBEL, Helv. chim. Acta 7, 1002 (1924)
58) T.B. GRAVE, J. Amer. chem. Soc. 46, 1470 (1924)

Im IR-Spektrum fehlen die OH-Banden (Abb. 11); die CH_3-Banden bei 2945 cm^{-1} und 2870 cm^{-1}, sowie die Lactamcarbonylbande bei 1628 cm^{-1} sind deutlich zu erkennen.

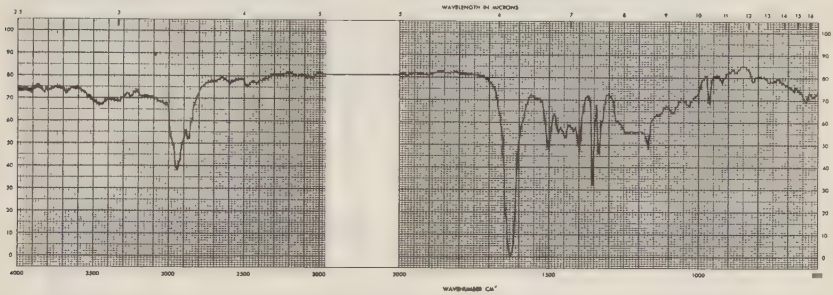
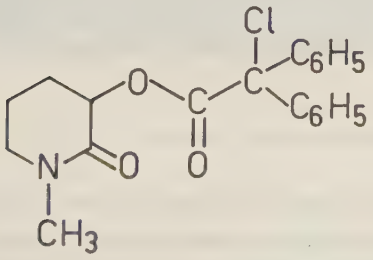
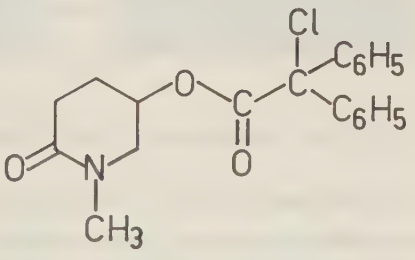


Abb. 11: IR-Spektrum von 1-Methylpiperidon-(2) in $CHCl_3$

Die isomeren Hydroxypiperidone 52 und 53 mußten nun mit Benzilsäure verestert werden. Eine direkte Veresterung mit der Säure selbst und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator am Wasserabscheider (Schleppmittel Benzol) gelang nicht. Die Umsetzung von Benzilsäure mit Thionylchlorid lieferte nur Benzophenon. Bei der Reaktion von Diphenylchloracetylchlorid mit den Hydroxypiperidonen ohne Lösungsmittel bei 140 - 160° [59] resultierten jeweils dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanzen, welche die Diphenylchloressigsäureester der Lactame 52 und 53 darstellten und als "Chlorester-52" bzw. "Chlorester-53" bezeichnet wurden.



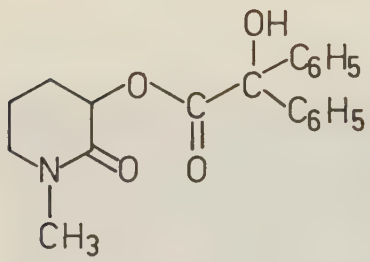
Chlorester-52



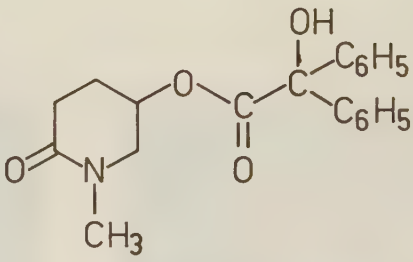
Chlorester-53

59) S. B. COAN, B. JAFFE und D. PAPA, J. Amer. chem. Soc. 78, 3701 (1956)

Diese "Chlorester" wurden nicht isoliert, sondern sofort mit frisch gefälltem Silberoxid in die isomeren "Benzilsäureester" von 52 bzw. 53 verwandelt.



Benzilsäureester-52



Benzilsäureester-53

Der Benzilsäureester-52 kristallisiert in kleinen farblosen Kristallen, Schmp. 161 - 162°. Die scharfen Banden im IR-Spektrum (Abb. 12) bei 3422 cm^{-1}, 1748 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} sind in dieser Reihenfolge dem tertiären Alkohol, dem Ester und dem Lactam zuzuordnen.

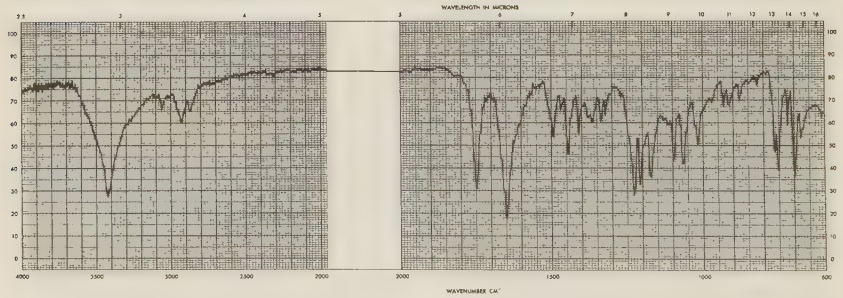


Abb. 12: IR-Spektrum des "Benzilsäureesters-52" in KBr

Das NMR-Spektrum (Abb. 13) besteht aus zwei Singuletts und vier Multipletts und zeigt für den Piperidon-Anteil die Ähnlichkeit mit Abb. 8: das Multiplett für H_e liegt um τ = 4,6, seine Bandenbreite von 17 Hz entspricht der Summe einer a/a- und einer a/e-Kopplung, so daß der Esterrest bevorzugt die äquatoriale Lage einnimmt. Weitere Multipletts liegen um

τ = 6,7 für H_b, τ = 8,15 für H_c und H_d und um τ = 2,5 für die aromatischen Protonen H_g. Das Singulett bei τ = 7,05 gehört zu H_a, das austauschbare bei τ = 5,61 zum Proton der OH-Funktion (H_f).

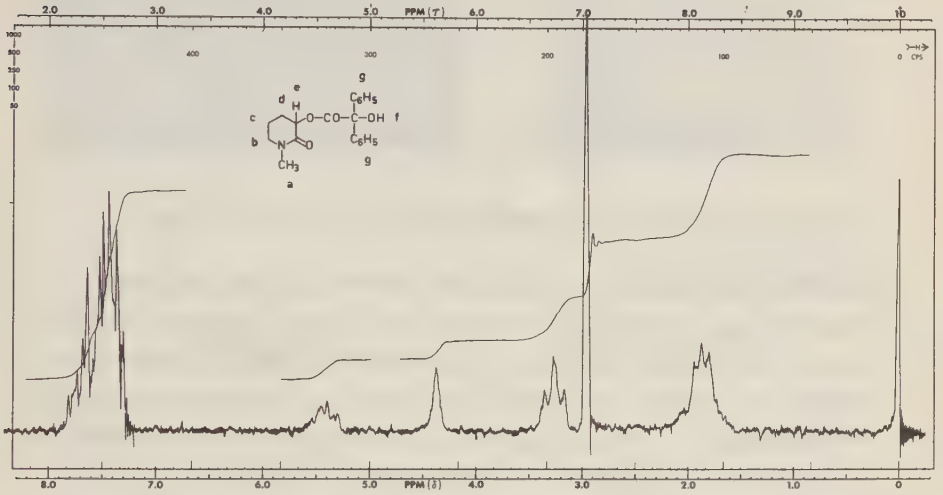


Abb. 13: NMR-Spektrum des "Benzilsäureesters-52" in $CDCl_3$

Der "Benzilsäureester-53" besteht aus farblosen Kristallen, Schmp. 168 - 170°. Das IR-Spektrum (Abb. 14) zeigt große Ähnlichkeit mit dem des Benzilsäureesters-52 (Abb. 12). Die Banden liegen etwas verschoben: 3380 cm^{-1}, 1730 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} (tert. Alkohol, Ester und Lactam). Das Spektrum ist deckungsgleich mit dem des Lactams aus der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Benzilsäure-3-(1-methylpiperidyl)-ester (siehe Kap. III).

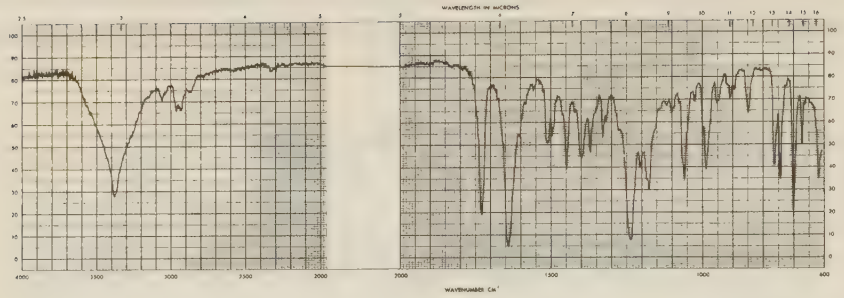


Abb. 14: IR-Spektrum von Benzilsäureester-53 in KBr

Das NMR-Spektrum (Abb. 15) zeigt für das Proton H_e das erwartete Pentuplett um τ = 4, 62 mit vier gauche-Kopplungen von jeweils 3, 5 bis 4 Hz. Damit kann die äquatoriale Lage der Esterfunktion ausgeschlossen werden, da in diesem Falle eine große trans- und eine gauche-Kopplung zu erwarten wäre. Das Oktett um τ = 6, 6 wird von den dem Stickstoff benachbarten Protonen H_b verursacht und bildet den AB-Teil eines ABX-Spektrums. Hinzu kommen drei Singuletts bei τ = 2, 58 für H_g, τ = 5, 53 für H_f und τ = 7, 2 für H_a. Das Multiplett um τ = 7, 9 wird durch die restlichen Protonen H_c und H_d des Piperidonringes verursacht.

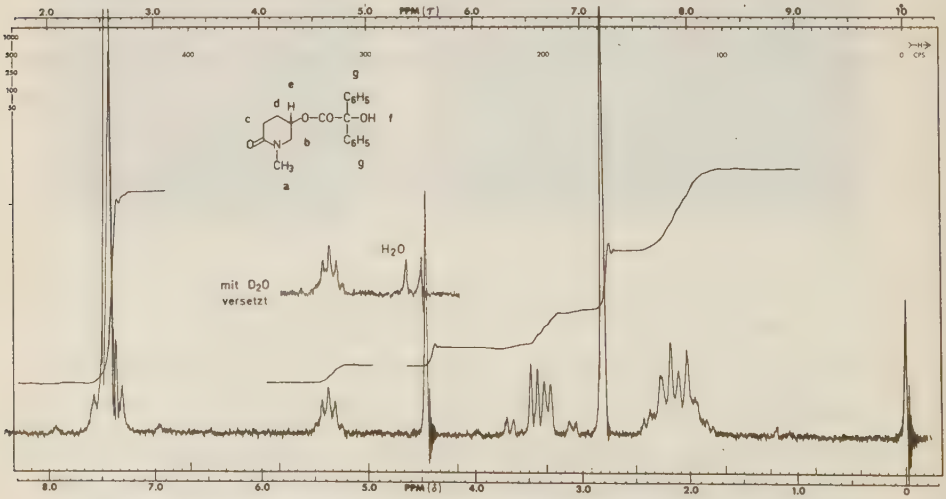
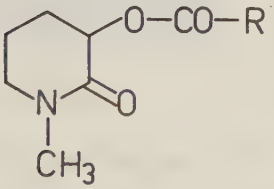
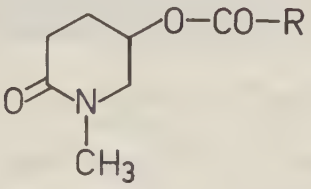


Abb. 15: NMR-Spektrum von Benzilsäureester-53 in $CDCl_3$

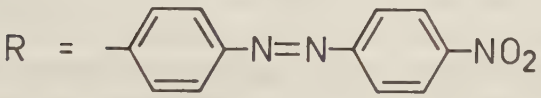
Als weitere Derivate wurden die Ester der 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4) von 52 und 53 dargestellt. Die erhaltenen "Azoester-52" bzw. "Azoester-53" verhielten sich in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften ähnlich verschieden wie die Benzilsäureester.



Azoester-52

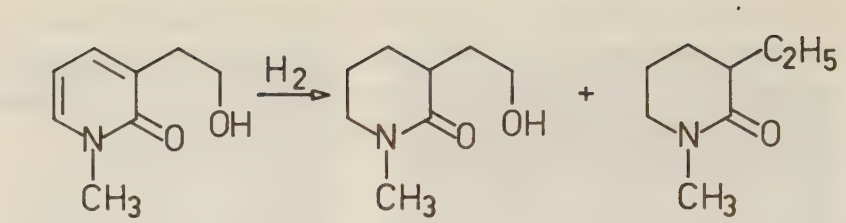


Azoester-53

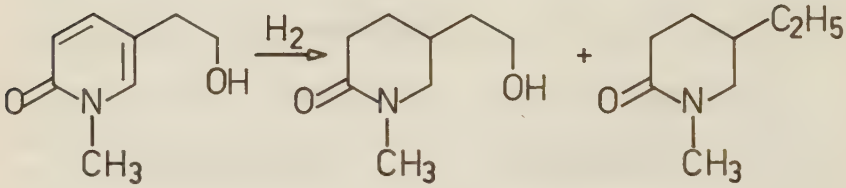


2. Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6)

Bei der "Rhodium-Hydrierung" von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) (12) bzw. 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6) (13) entstanden jeweils zwei Lactame. Die Hydrierung wurde mit 50 g 5proz. Rhodium-Kohle pro Mol Pyridon in schwach saurer, wäßriger Lösung bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck vorgenommen.



12 55 57



13 56 58

Neben den Hydroxyalkylpiperidonen 55 und 56 waren wiederum zwei Hydrogenolyseprodukte (Alkylpiperidone) 57 und 58 entstanden. Das Mengenverhältnis hing allerdings von der Hydriertemperatur ab, die umgekehrt proportional zur Hydrierdauer war, und von der Art des eingesetzten Pyridons.

Hydrierung von:	Hydriertemperatur	% Hydrogenolyse
12	20° C	10
12	50° C	5
13	20° C	5
13	50° C	3

1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(2) (55) stellt ein farbloses Öl dar. Das IR-Spektrum (Abb. 16) zeigt eine breite Bande bei 3330 cm^{-1} (Alkohol, geb.) und scharfe bei 3580 cm^{-1} und 1610 cm^{-1} (Alkohol, frei und Lactam).

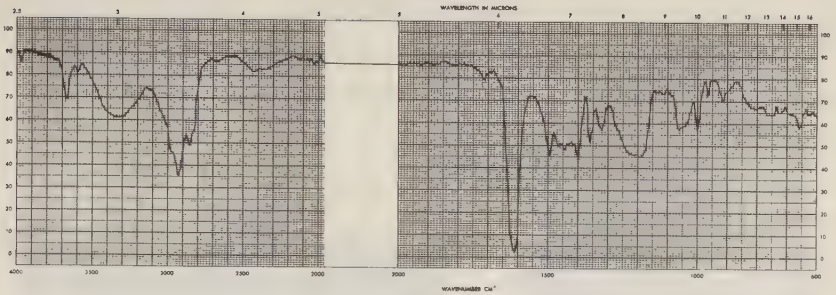


Abb. 16: IR-Spektrum von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(2) in $CHCl_3$

Im NMR-Spektrum (Abb. 17) wird deutlich, daß durch den Wegfall der OH-Funktion neben dem Proton H_e (vgl. Abb. 8) auch dessen chemische Verschiebung nach tiefem Feld aufgehoben wird, so daß eine Überlagerung mit dem Multiplett der 6 Protonen H_c, H_d und H_f um τ = 8,1 eintritt. Aus dem Spektrum können die Lagen der übrigen Signale entnommen werden: 2 Singuletts bei τ = 5,23 für H_h (austauschbar) und τ = 7,04 für H_a; 1 Triplett für H_g bei τ = 6,25 und ein Multiplett um τ = 6,65 für H_b.

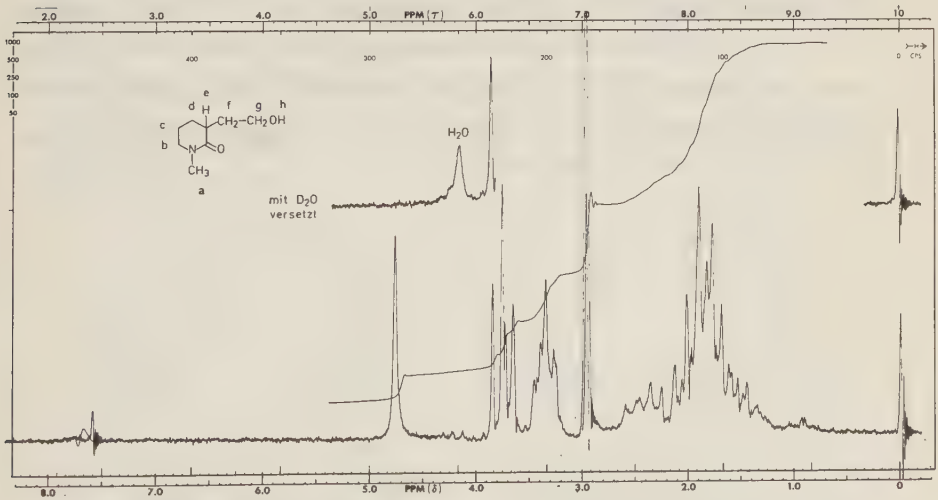


Abb. 17: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(2) in $CDCl_3$

1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(6) (56) stellt ein farbloses Öl dar, dessen IR-Spektrum (Abb. 18) dem des entsprechenden 2-Piperidons (Abb. 16) sehr ähnlich ist. Die Banden liegen hier bei 3605 cm^{-1}, 3410 cm^{-1} und 1628 cm^{-1} für den freien und gebundenen Alkohol und die Lactamcarbonylgruppe.

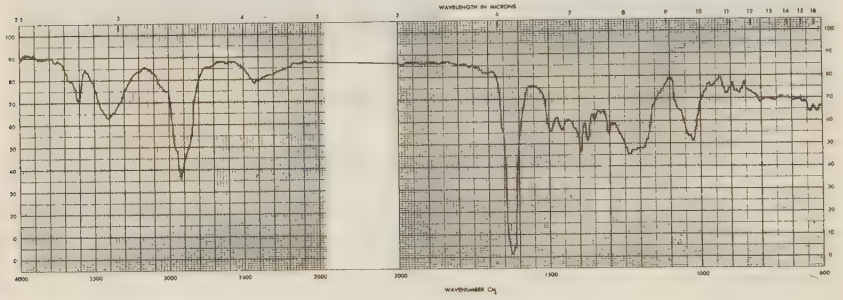


Abb. 18: IR-Spektrum von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(6) in $CHCl_3$

Das NMR-Spektrum (Abb. 19) zeigt für die Protonen neben dem Stickstoff H_b das charakteristische Multiplett der 6-Piperidone um τ = 6,7. Das Multiplett für H_c ist leicht nach tieferem Feld verschoben (τ = 7,6) und erscheint getrennt vom Multiplett um τ = 8,3 für die 5 Protonen H_e, H_d und H_f. Die übrigen Protonen haben ihre Resonanzlagen bei τ = 6,05 (austauschbar) für H_h, τ = 6,28 für H_g und τ = 7,05 für H_a.

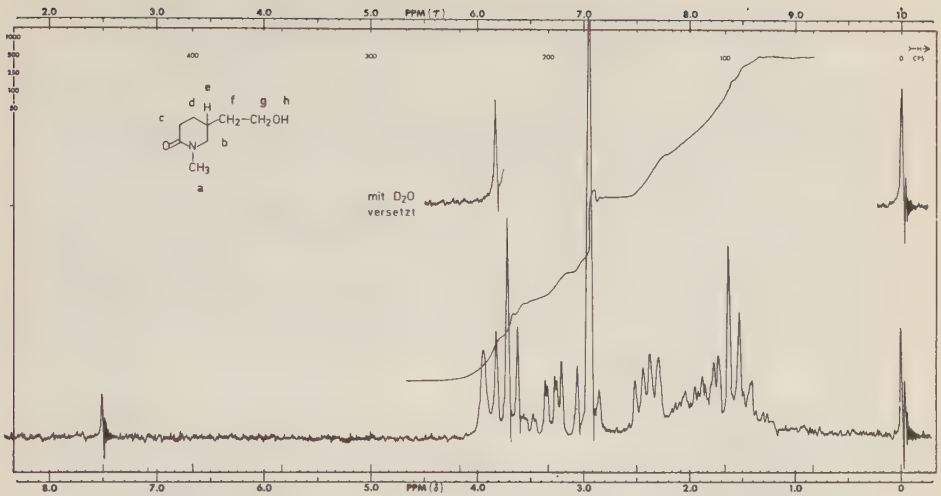
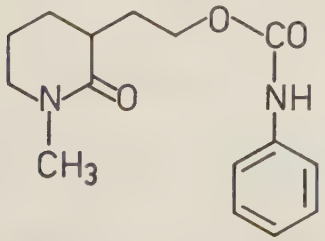


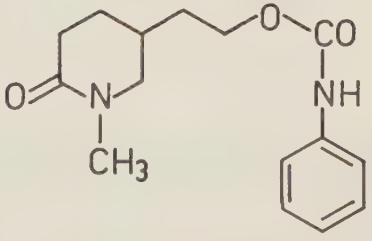
Abb. 19: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(6) in $CDCl_3$

Die 3-Äthylpiperidone 57 und 58 konnten wegen ihrer guten Löslichkeit in Äther leicht von den Hydroxyäthylpiperidonen abgetrennt werden. Ihre Struktur ergab sich aus den Infrarotspektren, die keine Banden im Erwartungsbereich alkoholischer Hydroxylgruppen erkennen ließen.

Von den Hydroxyalkylpiperidonen 55 und 56 wurden kristalline N-Phenylcarbamate hergestellt.



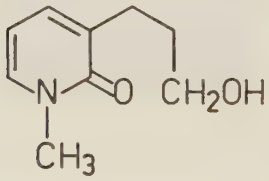
N-Phenylcarbamat-55



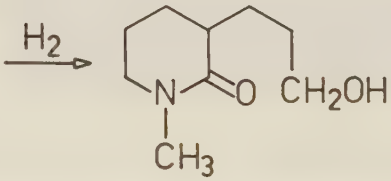
N-Phenylcarbamat-56

3. Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6)

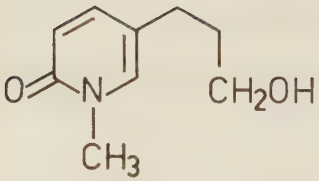
Bei der Hydrierung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) (16) und 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6) (17) trat keine Hydrogenolyse ein. Die 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidone 59 und 60 bildeten die einzigen Reaktionsprodukte. Dies zeigt deutlich, daß die Stabilität der alkoholischen Hydroxylgruppe gegen eine Hydrogenolyse mit wachsender Entfernung vom ungesättigten Ring zunimmt. Liegt ein gesättigter Piperidonring vor, so ist mit Rhodium unter normalen Bedingungen keine Hydrogenolyse mehr zu erzwingen.



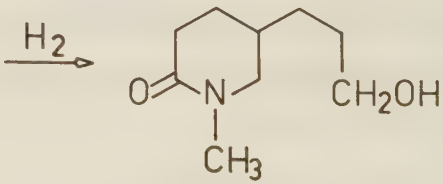
16



59



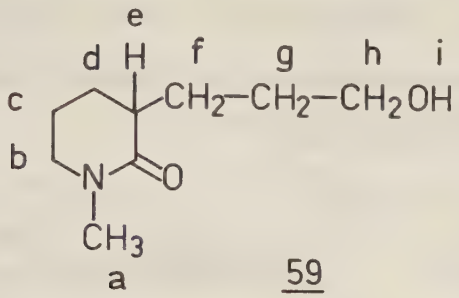
17



60

1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidon-(2) (59) stellt farblose, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 55 - 57° dar. Das IR-Spektrum ist dem aus Abb. 16 sehr ähnlich; die OH-Bande liegt bei 3400 cm^{-1}, die CH_3-Banden bei 2930 cm^{-1} und 2870 cm^{-1} und die Lactam-CO-Bande bei 1620 cm^{-1}.

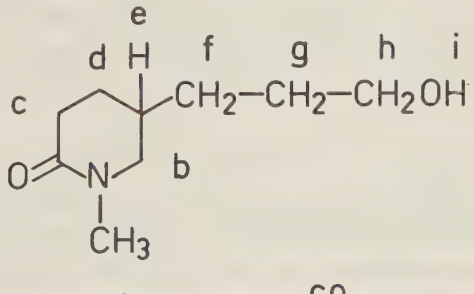
Das NMR-Spektrum hat große Ähnlichkeit mit dem in Abb. 17.



59

Das Multiplett um τ = 8,2 hat hier die relative Intensität 9 und wird durch H_c, H_d, H_e, H_f und H_g verursacht. Im übrigen erscheinen 2 Singuletts bei τ = 6,14 (austauschbar) für H_i und τ = 7,05 für H_a, sowie das Triplett bei τ = 6,37 für H_h und das für die 2-Piperidone charakteristische Multiplett um τ = 6,7 für H_b.

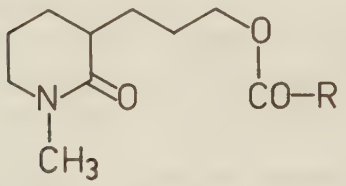
1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidon-(6) (60) ist eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit, deren IR-Spektrum das übliche Bild ergibt: die Banden bei 3610 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} gehören zur alkoholischen Hydroxylgruppe, bei 1629 cm^{-1} zur Lactam-CO-Gruppe und bei 2930 cm^{-1} zur CH_3-Gruppe.



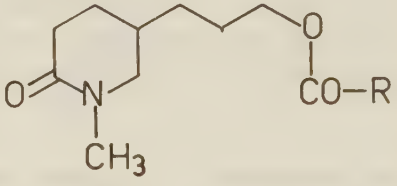
60

Das NMR-Spektrum liefert folgende Daten: 2 Singuletts bei τ = 6,1 (austauschbar) für H_i und τ = 7,08 für H_a; 4 Multipletts um τ = 6,38 für H_h, τ = 6,95 für H_b, τ = 7,65 für H_c und τ = 8,4 für H_e, H_d, H_f und H_g.

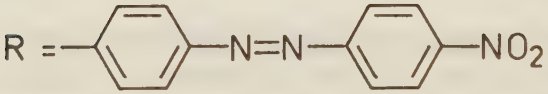
Von den Hydroxyalkylpiperidonen 59 und 60 wurden kristalline 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester hergestellt.



Azoester-59

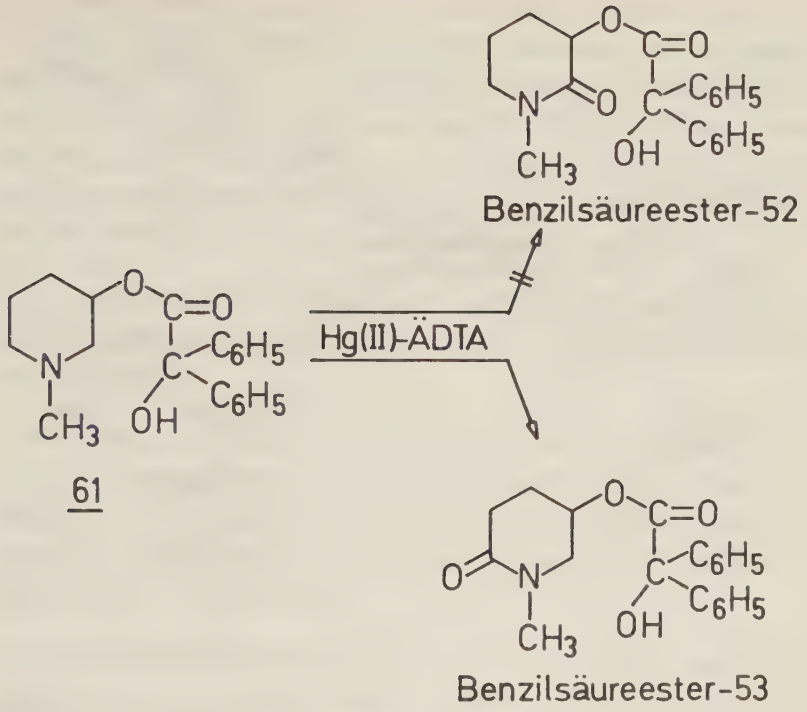


Azoester-60



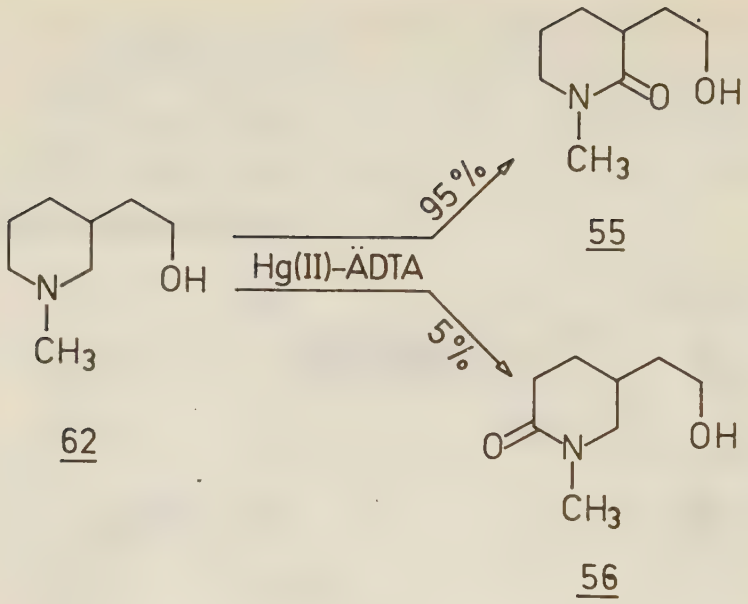
III. Zuordnung der Reaktionsprodukte aus der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 3-substituierten N-Methylpiperidinen

Mit Hilfe der in den vorigen Kapiteln beschriebenen Vergleichssubstanzen 52 und 53, 55 und 56 sowie 59 und 60 und deren Esterderivaten war es nun möglich, eine endgültige Entscheidung zu treffen über den Verlauf der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierungen des Benzilsäure-3-(1-methylpiperidyl)-esters (61) und der 3-(ω-hydroxyalkyl)-substituierten N-Methylpiperidine 62 bzw. 63.

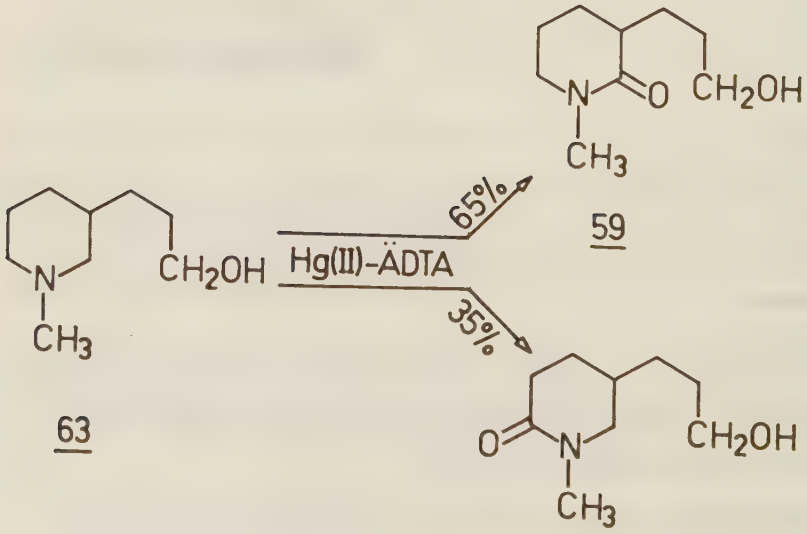


Die Dehydrierung von 61 nach MÖHRLE[53] wurde erneut vorgenommen und der gesamte Ansatz dünnschichtchromatographisch sowohl auf den Benzilsäureester-52 als auch auf den Benzilsäureester-53 untersucht. Es konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß zwei verschiedene Lactame entstanden waren. Entgegen der Aufassung von MÖHRLE hat das gebildete Lactam jedoch nicht die angenommene und nur theoretisch abgeleitete Struktur eines 2-Piperidons, sondern die eines 6-Piperidons. Das nach MÖHRLE[53] isolierte einheitliche Lactam stellte den Benzilsäure-3-(1-methyl-6-oxopiperidyl)-ester dar.

Bei der Dehydrierung der beiden 3-(ω-hydroxyalkyl)-substituierten N-Methylpiperidine 62 bzw. 63 bot sich ein anderes Bild[54].



62 55 56



63 59 60

In beiden Fällen entstanden jeweils 2 verschiedene Lactame, welche die Strukturen eines 2-Piperidons bzw. eines 6-Piperidons besitzen. Durch dünnschicht- und gaschromatographischen Vergleich mit den authentischen Verbindungen konnten die Zuordnungen getroffen und das Mengenverhältnis der entstandenen Lactame bestimmt werden. Es wurde deutlich, wie die Verlängerung der Seitenkette des Piperidinols um eine Methylengruppe die Tendenz zur Bildung des 6-Piperidons fördert.

Dies steht im Widerspruch zur Ansicht von SCHNEIDER und MÖHRLE[54], die die Entstehung eines einheitlichen Lactams mit der 2-Piperidon-Struktur gefordert hatten.

Im Falle der Dehydrierungsprodukte von 62 wurde auf eine präparative Trennung der isomeren Lactame verzichtet. Die Identität ergab sich aber eindeutig auf Grund des gleichen dünnschicht- und gaschromatographischen Verhaltens sowohl der Piperidone selbst als auch deren Esterderivate unter den verschiedensten Bedingungen.

Die dünnschichtchromatographische Trennung der Dehydrierungsprodukte von 63 war trotz Verwendung verschiedener Fließmittelsysteme nicht zufriedenstellend, so daß das Lactamgemisch quantitativ in das Gemisch der 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester überführt wurde, welche nun größere Rf-Unterschiede zeigten, so daß eine säulenchromatographische Trennung in die reinen Azoester vorgenommen werden konnte. Die getrennten Azoester stimmten in allen physikalischen, chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften mit den authentischen Azoestern von 59 bzw. 60 überein.

ERGEBNIS

Entgegen den Angaben von SCHNEIDER, MÖHRLE und Mitarbeitern[54] entstehen bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidin (62) und 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidin (63) jeweils beide möglichen Lactame. Bei der Dehydrierung des Benzilsäure-3-(1-methylpiperidyl)-esters (61) entsteht im Widerspruch zur Annahme von MÖHRLE[53] ein einheitliches Lactam mit der Struktur eines 6-Piperidons.

Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von:	Ausbeute %	2-Piperidon %	6-Piperidon %
62	22	95	5
63	31	65	35
61	43	-	100

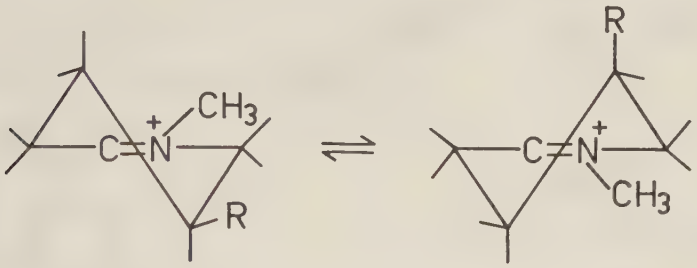
Bei der Ableitung der 2-Piperidon-Strukturen für die Dehydrierungsprodukte von 61, 62 und 63 war der Reaktions-Mechanismus[1] unter folgenden sterischen Voraussetzungen angewandt worden:

1) Der raumfüllende Rest in 3-Stellung liegt in äquatorialer Position vor, wobei der Piperidinring selbst eine Sesselform einnimmt.

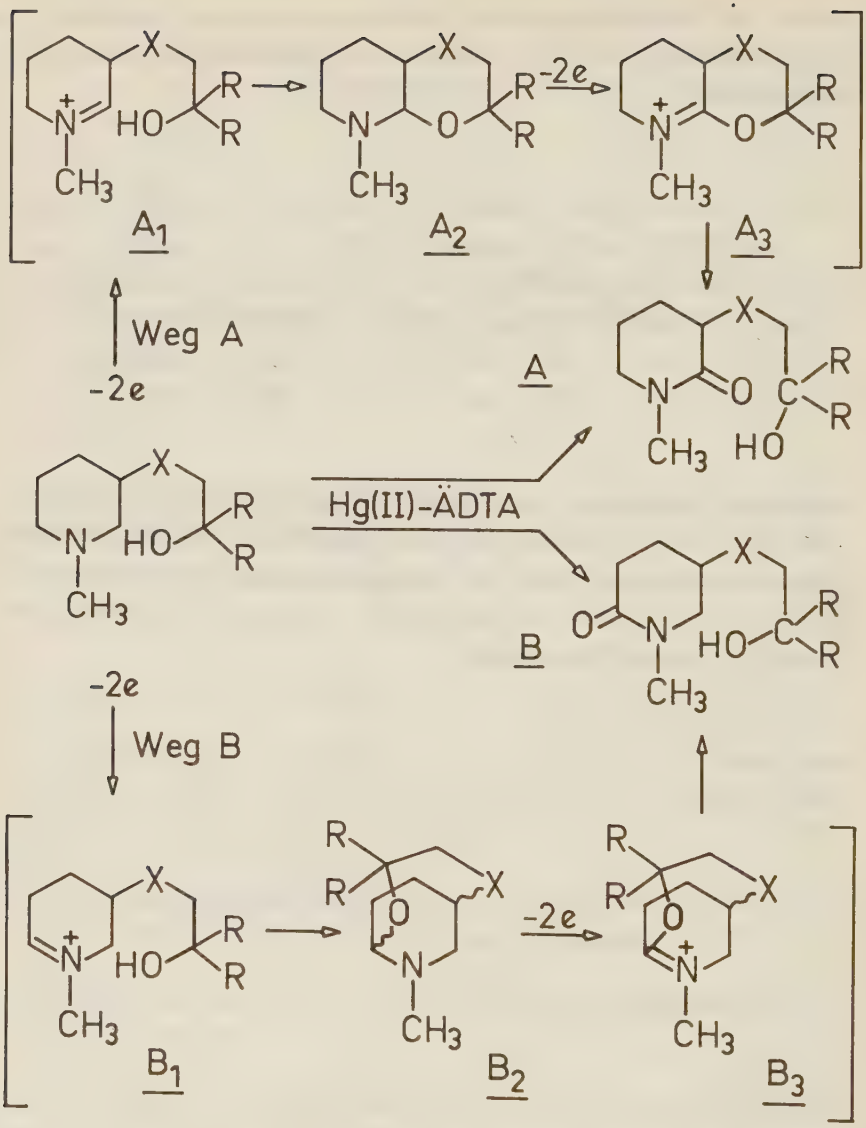
2) Die Bredt'sche Regel für die Dehydrierung der Zwischenprodukte muß eingehalten werden.

Wird der bisherige Reaktionsmechanismus[1] mit einer Oxa-Ringverbindung als Zwischenprodukt aufrechterhalten, so muß zur Erklärung der Entstehung zweier Lactame der jeweilige raumfüllende Substituent in 3-Stellung zumindest in der reagierenden Form auch eine axiale Lage einnehmen können.

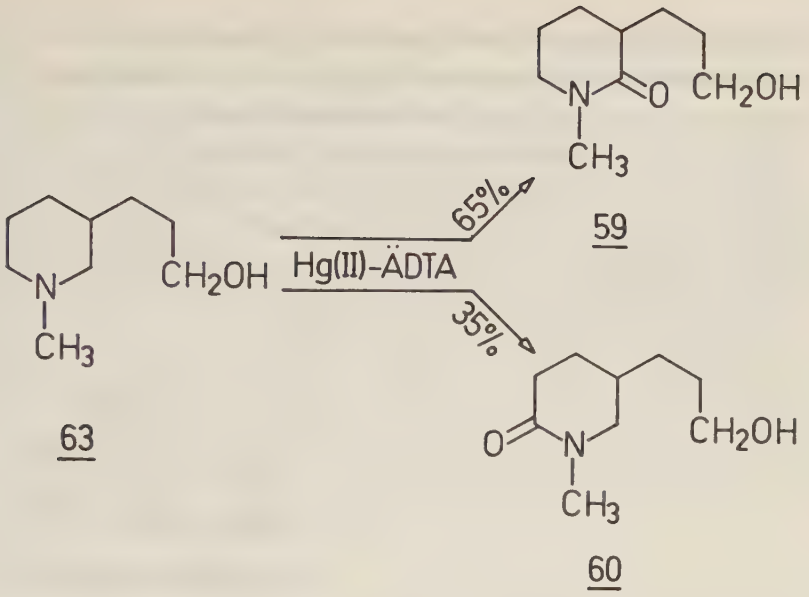
Die bei der Dehydrierung primär entstehenden Imoniumverbindungen A_1 bzw. B_1 müssen in Halbsesselform vorliegen, die bekanntlich ein leichtes Umklappen zuläßt.



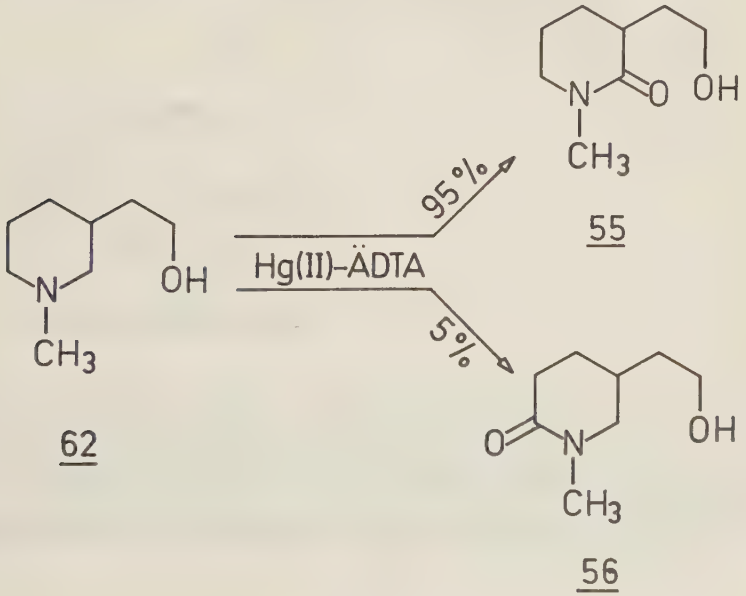
Aus diesem Grunde wird das Umklappen in eine Konformation mit axialem Rest energetisch keinen hohen Aufwand erfordern. Bei der anschließenden intramolekularen Substitution der Imoniumverbindung durch die Hydroxyfunktion (A_2; B_2) müssen nicht nur Sessel-, sondern evtl. auch bewegliche Formen Berücksichtigung finden.



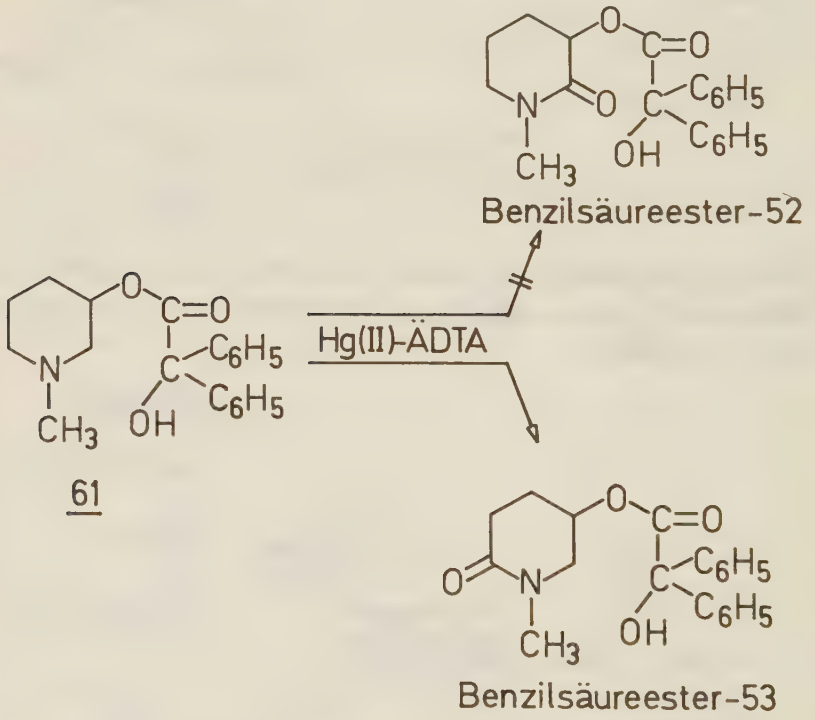
Von räumlichen Gesichtspunkten her ist bei 63 eine Substitution nach C-2 mit weniger Spannung verbunden als nach C-6. In Übereinstimmung damit erhält man mehr 2-Piperidon (59) als 6-Piperidon (60).



Da die Ringspannung bei der Bildung eines 6-Piperidons beim β-Hydroxyäthylderivat 62 noch zunimmt, ist nur verständlich, daß der Anteil an 56 weiter stark abnimmt.



Bei der Dehydrierung des Benzilsäureesters 61 liegen entfernungsmäßig und sterisch ähnliche Verhältnisse wie bei 63 vor, da der Valenzwinkel des Estersauerstoffs in etwa dem eines Kohlenstoffatoms entspricht und sich die Bindungslängen nur unwesentlich unterscheiden. Deswegen sollten die relativen Ausbeuten an 2- und 6-Piperidonen bei 61 und 63 bei rein räumlichen Erfordernissen praktisch gleich sein. Dies ist aber nicht der Fall. Offensichtlich bewirkt das Ester-Sauerstoffatom in 61 aufgrund seiner Polarität eine bevorzugte Reaktion aus nur einer Konstellation.



Daß bei Resten mit funktionellen Gruppen die polaren Einflüsse eine wesentliche, zuweilen über die räumlichen Effekte dominierende Rolle für die Konstellation spielen, wurde bei anderen Aminoalkoholen[60] festgestellt. Die

60) H. MÖHRLE, CHR. KARL und U. SCHEIDEGGER, Tetrahedron 24, 6813 (1968)

größere absolute Ausbeute bei der Dehydrierung von 61 ist nach Modellversuchen auf die Substitution des hydroxyltragenden C-Atoms zurückzuführen[61], welche die Cyclisierung erleichtert.

Die Zwischenprodukte B_2, die zu 6-Piperidonen führen, dürften nach der Bredt'schen Regel[62] nicht stereoelektronisch über eine Imoniumstruktur (B_3) weiterdehydriert werden, da die Doppelbindung am Brückenkopf des Bicyclus läge. Nun ist durch neuere Untersuchungen die Gültigkeit der Bredt'schen Regel wiederholt durchbrochen worden, z.B. durch die Darstellung des Bicyclo [3, 3, 1] non-1-ens[63) 64)]. Gleichzeitig stellten GROB und Mitarbeiter[65] fest, daß die Bredt'sche Regel für energiereiche Zwischenstufen nicht gilt. Damit dürfte auch zusammenhängen, daß es bei den untersuchten Fällen zu einer doppelten Dehydrierung und damit zu einer Lactambildung mit dem Carbonyl in 6-Stellung kommt.

---

61) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 298, 658 (1965)
62) F.S. FAWCETT, Chem. Reviews 47, 219 (1950)
63) J.A. MARSHALL und H. FAUBL, J. Amer. chem. Soc. 89, 5956 (1967)
64) J.R. WISEMAN, J. Amer. chem. Soc. 89, 5966 (1967)
65) C.A. GROB und A. SIEBER, Helv. chim. Acta 50, 2531 (1967)

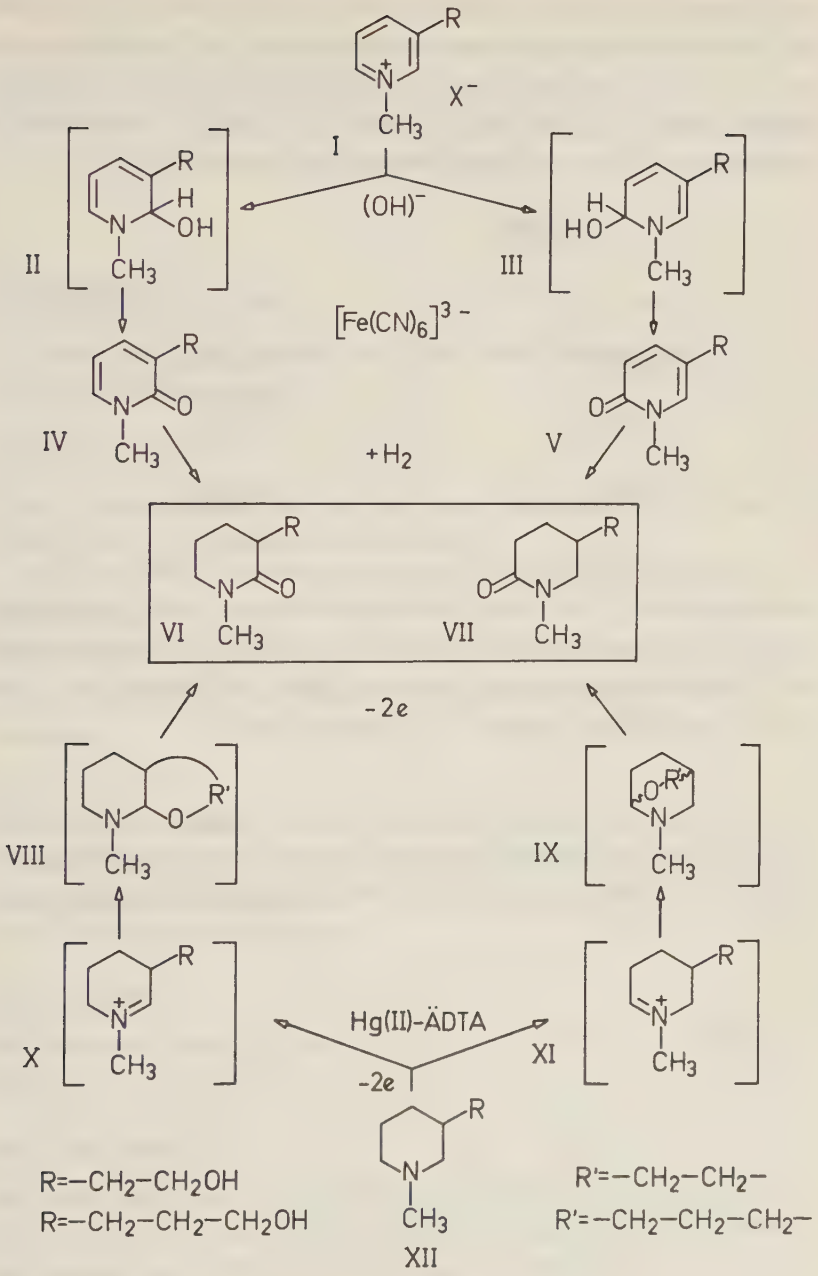
ZUSAMMENFASSUNG

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter Pyridiniumverbindungen I wurde in Abhängigkeit von dem Charakter des Substituenten untersucht. Dabei ergab sich entgegen den Literaturangaben, daß im Normalfall immer beide Pyridone IV und V entstehen, wobei die unterschiedliche Ausbeute an Isomeren aufgrund des wechselnden elektromeren und induktiven Effekts des Substituenten zu erklären ist. Lediglich eine Nitro- oder Carboxylfunktion liefert ausschließlich das 6-Pyridon V. Hieraus ist zu folgern, daß im Gegensatz zur üblichen Annahme der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht die Bildung der Pseudobasen II und III, sondern ihre Dehydrierung darstellt (vgl. S. 56 ff.). Es wurden dünnschicht- und gaschromatographische Methoden zum Nachweis der Isomere IV und V nebeneinander entwickelt. Eine präparative Trennung gelang säulenchromatographisch.

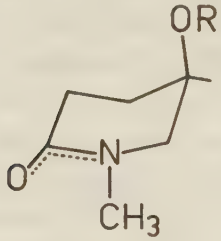
Die Zuordnung der einzelnen Isomere war aufgrund der NMR-Spektren eindeutig vorzunehmen (vgl. S. 50 ff.).

Die Hydrierung der Pyridone IV und V lieferte die entsprechenden Piperidone VI und VII, die damit in bezug auf die Carbonylgruppe ebenfalls sicher bestimmt sind.

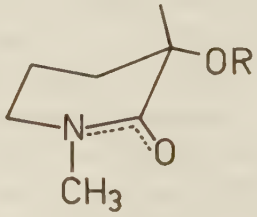
Die Durchführung der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der entsprechenden Aminoalkohole XII und die Analyse der Reaktionsprodukte im Vergleich mit den Synthese-Piperidonen, zeigte entgegen früheren Angaben, daß prinzipiell mit der Entstehung zweier isomerer Lactame zu rechnen ist. Dies bedeutet aber, daß der Substituent zumindest in der reaktiven Form in einem Falle axial stehen muß, was bei der intermediär entstehenden Imoniumform XI leicht möglich ist. Die cyclische Imoniumstruktur stellt analog zum Cyclohexen einen Halbsessel dar, der leicht umklappen kann. Ähnliche Verhältnisse liegen bei den 2-Piperidonen vor, da die Lactam-Gruppierung weitgehend Doppelbindungscharakter aufweist.


I
X⁻
(OH)⁻
II
III
[Fe(CN)6]3 -
IV
V
+H2
VI
VII
-2e
VIII
IX
X
XI
Hg(II)-ÄDTA
-2e
XII
R=−CH2−CH2OH
R=−CH2−CH2−CH2OH
R'=−CH2−CH2−
R'=−CH2−CH2−CH2−

Bei Lactamen mit 3-Oxido-Struktur gelang es aber tatsächlich, mit Hilfe der NMR-Spektren Aussagen über die Konstellation der Moleküle zu machen (vgl. S. 64, 66). Dabei ist sicher, daß im 6-Piperidon XIII die Ester-Seitenkette axial, im 2-Piperidon XIV äquatorial vorliegt, wie es auch für die Substitution nach dem cyclischen Mechanismus erforderlich ist.



XIII



XIV

In der Oxa-Ring-Form IX, die durch intramolekulare Substitution der Imoniumstruktur XI durch das Hydroxyl gebildet wird, muß, wenn die angenommene stereoelektronisch verlaufende zweite Dehydrierung erfolgen soll, die Bredt'sche Regel durchbrochen werden. Dies scheint nach neueren Arbeiten an ähnlichen Systemen sehr wahrscheinlich.

Insgesamt kann also festgestellt werden, daß der Mechanismus einer doppelten, stereoelektronischen Dehydrierung mit cyclischem Intermediärprodukt auch bei Piperidinen mit einer C-Hydroxyalkyl-Seitenkette gültig ist.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Vorbemerkungen

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Brechungsindices:

Die Brechungsindices n_D^{20} wurden mit einem Zeiss-Abbe-Refraktometer gemessen. Die vierte Dezimale ist geschätzt.

UV-Spektren:

Die Messungen erfolgten mit dem Beckmann DB Spektralphotometer in 10 mm Quarzküvetten. Als Lösungsmittel wurde acetonfreies Methanol verwendet.

IR-Spektren:

Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten im Beckmann-Infrarot-Spektrophotometer Modell IR-8. Als Abkürzungen werden benutzt: Val. = Valenz-, Def. = Deformationsschwingung.

NMR-Spektren:

Die Messungen wurden mit einem Varian A 60 A-Gerät bei 60 MHz durchgeführt. Als innerer Standard diente TMS.

Gaschromatographie:

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden in einem Gerät von Hewlett-Packard, Modell 5754, mit gepackten Säulen und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Pharmazeutischen Institut, Tübingen mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R", Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie:

Es wurde mit der Grundausrüstung der Fa. Desaga, Heidelberg, und Platten von der Größe 20 x 20 cm gearbeitet. Die Laufstrecke betrug, wenn nicht anders angegeben, 10 cm. Als Sorptionsmittel fanden Verwendung: Kieselgel HF_{254} (KF) (Merck), 1 Std. bei 110° aktiviert, sowie Zellulose-Fertigplatten (Z) (Merck). Verwendet wurden die Fließmittel I bis XII; die angegebenen Verhältnisse sind Volumenverhältnisse.

I	: Chloroform : Aceton : Tetrachlorkohlenstoff	7+2+1
II	: Chloroform : Aceton : Äthanol 99%	7+2+2
III	: Chloroform : Aceton	9+1
IV	: Chloroform : Aceton : Methanol	5+3+2
V	: Methanol : Benzol	4+1
VI	: Chloroform : Aceton : Methanol	75+20+5
VII	: Äthanol 99% : Aceton : Chloroform : 2 n-HCl	6+2+1+1 (frisch)
VIII	: Äthanol 99% : Aceton : Chloroform : verd. schweflige Säure	65+25+15+1
IX	: Chloroform : Aceton : Methanol : konz. Ammoniak	75+20+5+2
X	: Benzol : Methanol : Aceton : Eisessig	70+20+5+5
XI	: Chloroform : Aceton : Cyclohexan	2+2+1
XII	: Chloroform : Aceton	8+2

Zur Sichtbarmachung der Substanzen diente UV-Licht; daneben wurde Dragendorff's Reagens[46] verwendet. Nach dem Gegensprühen mit 50proz. äthanolischer Schwefelsäure traten hierbei die Substanzen als orangefarbene Flecke auf grauem Hintergrund hervor.

Weitere Detektionsmittel waren: 5proz. wäßrige Eisen(III)-chloridlösung für Phenole und die jeweils frisch bereiteten Diazolösungen 1 und 2: kaltgesättigte Natriumnitritlösung in 0,1 n-HCl; 5proz. α-Naphthollösung in 2 n-NaOH für Amine. Die Diazolösungen 1 und 2 wurden nacheinander gesprüht. Die Substanzen traten als verschieden rot gefärbte Flecke auf hellgrauem Hintergrund hervor.

A I

1. Oxydation von 1-Methylpyridiniumbromid (1) mit alkalischer Kaliumhexacyanoferrat(III)-lösung[4)]

17,4 g (0,1 Mol) 1-Methylpyridiniumbromid (1) wurden in 30 ml Wasser gelöst, gekühlt und unter kräftigem Rühren mit je einer Lösung von 33 g (0,1 Mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75 ml Wasser und 19 g Natronlauge in 40 ml Wasser versetzt. Durch Zugabe von weiteren 33 g (0,1 Mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) unter denselben Bedingungen und zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion vervollständigt. Die Lösung wurde mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und anschließend mit kleinen Portionen Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit, die beim längeren Aufbewahren nachdunkelt. 1-Methyl-pyridon-(2) (2). $Sdp._{10}$ 135°.
Ausbeute: 5,3 g (49% d. Th.)

Quecksilberchlorid-Doppelsalz: Schmp. 127° (Wasser)
Hydrochlorid: Schmp. 164° (Äthanol-Äther) im zugeschmolzenen Röhrchen.
DC: Rf 0,51 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1656 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1580 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat).
UV-Spektrum: λ_{max}: 228 nm (3,80); 301 nm (3,70)

Der Parallelversuch bei Einsatz des quartären Hydroxids von 1 (über einen stark basischen Anionenaustauscher freigemacht) ergab eine Ausbeute von 53% d. Th.

2. Versuch einer Oxydation von 1 mit frisch gefälltem Silberoxid

3,5 g (0,02 Mol) 1 wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit 7 g frisch gefälltem feuchtem Silberoxid versetzt. Die Suspension wurde 2 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach konnte kein 1-Methylpyridon-(2) (2) nachgewiesen werden. Auch nach 2 Std. Erhitzen am siedenden Wasserbad

kam es lediglich zu einer gelblichen Verfärbung des Ansatzes, welche auf eine Zersetzung der entstandenen freien Base in der Hitze zurückzuführen ist[66].

3. Oxydation von 1 mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung

3,5 g (0,02 Mol) 1 wurden über einen stark basischen Anionenaustauscher in das quartäre Hydroxid verwandelt, mit einer Spur Eisen(II)-sulfat versetzt, auf Eis gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 68 g einer 1proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 2 Std. wurde mit festem Kaliumcarbonat versetzt und mit Chloroform extrahiert. Das entstandene Reaktionsgemisch enthielt u.a. auch 1-Methylpyridon-(2).

4. Oxydation von 1 mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung

5,2 g (0,03 Mol) 1 wurden über einen stark basischen Anionenaustauscher in das Hydroxid verwandelt, auf Eis gekühlt und tropfenweise mit je einer Lösung von 3,2 g (0,02 Mol) Kaliumpermanganat in 100 ml Wasser und 2,5 g Natronlauge in 20 ml Wasser versetzt. Während der 2stündigen Reaktionszeit färbte sich der Ansatz von violett über grün nach braun. Nach Filtration des ausgefallenen Braunsteins wurde mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt enthielt 1-Methylpyridon-(2). Die Ausbeute lag aber nur bei 20% d.Th.

A II 1

1. Darstellung von 1,3-Dimethylpyridiniumjodid (3)

9,3 g (0,1 Mol) 3-Methylpyridin wurden unter Rückflußkühlung tropfenweise mit 14,2 g Methyljodid versetzt. Das Reaktionsgemisch erstarrte im Eis. Gelbe, hygroskopische Kristalle; Schmp. 97 - 98° (Äthanol-Äther) im zugeschmolzenen Röhrchen.
Ausbeute: 20 g (85% d.Th.)

66) A. HANTZSCH und M. KALB, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3109 (1899)

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 3 : 1, 3-Dimethylpyridon-(2) (4) und 1, 3-Dimethylpyridon-(6) (5)

14 g (0, 06 Mol) 3 wurden in Wasser gelöst, gekühlt und nach[4)] mit 39 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 80 ml Wasser und 11, 5 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser oxydiert. Gelblicher Sirup, löslich in Wasser, Chloroform und Benzol. Sdp. $_{1,2}$ 78 - 84° (ziehend)

Ausbeute: 5, 1 g (70% d. Th.)

Rf für 4: 0, 70; für 5: 0, 50 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

3. Säulenchromatographische Trennung von 4 und 5

1 g Destillat von 2.) bestehend aus 4 und 5 wurde in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und auf eine Säule (Länge 60 cm; Durchmesser 2 cm) von 100 g neutralem Aluminiumoxid, Stufe 1 (Woelm) aufgebracht, die mit Chloroform befeuchtet war. Die Elution erfolgte zunächst mit reinem Chloroform, dann mit Aceton. Die ersten Fraktionen enthielten reines 4; nach einer Reihe von Mischfraktionen wurde 5 mit reinem Aceton eluiert. Die Mischfraktionen wurden für erneute Trennungen verwendet. Die Reinfraktionen wurden vom Lösungsmittel befreit und getrocknet.

4. Darstellung der Quecksilberchlorid-Doppelsalze und Hydrochloride von 4 und 5

Die reinen Substanzen 4 und 5 wurden je zur Hälfte in Wasser bzw. absol. Benzol gelöst und mit einer kaltgesättigten wäßrigen Quecksilber(II)-chloridlösung bzw. trockenem HCl-gas versetzt. Die Fällungen wurden abgesaugt und umkristallisiert.

Quecksilberchlorid-Doppelsalz von 1, 3-Dimethylpyridon-(2)

Schmp. 150 - 152° (Wasser) (Sublimiert ab 130°)

$C_7H_9NO \cdot HgCl_2$ (394, 7) Ber.: C 21, 30 H 2, 29 N 3, 55

Gef. : C 21, 32 H 2, 27 N 3, 66

IR-Spektrum (KBr): 1640 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1610 cm^{-1}, 1558 cm^{-1} (C=C-Val.)

UV-Spektrum: λ_{max}: 226 nm (3, 74); 299 nm (3, 68)

Hydrochlorid von 1, 3-Dimethylpyridon-(2)

Schmp. 120° (Äthanol-Äther) (im zugeschmolzenen Röhrchen)

$C_7H_{10}NOCl$ (159, 6) Ber.: C 52, 68 H 6, 32 N 8, 73

Gef. : C 52, 37 H 6, 38 N 8, 47

IR-Spektrum (KBr): 3250 cm^{-1} (NH-Val., OH-Val. breit); 1625 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1595 cm^{-1} und 1515 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

Quecksilberchlorid-Doppelsalz von 1, 3-Dimethylpyridon-(6)

Schmp. 137 - 140° (Wasser) (sublimiert ab 120°)

$C_7H_9NO \cdot HgCl_2$ (394, 7) Ber.: C 21, 30 H 2, 29 N 3, 55

Gef. : C 21, 43 H 2, 36 N 3, 49

IR-Spektrum (KBr): 1659 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1609 cm^{-1} und 1575 cm^{-1} (C=C-Val.)

UV-Spektrum: λ_{max}: 227 nm (3, 88); 311 nm (3, 63)

Hydrochlorid von 1, 3-Dimethylpyridon-(6)

Schmp. 158 - 160° (Äthanol-Äther) (im zugeschmolzenen Röhrchen)

$C_7H_{10}NOCl$ (159, 6) Ber.: C 52, 68 H 6, 32 N 8, 73

Gef. : C 52, 54 H 6, 34 N 8, 69

IR-Spektrum (KBr): 2700 cm^{-1} bis 2100 cm^{-1} (NH-Val., OH-Val.); 1642 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1588 cm^{-1} und 1525 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

5. Darstellung von 1, 3-Dimethylpyridon-(2) (4)

a) Darstellung von 2-Hydroxy-3-methylpyridin (8)

27 g (0, 25 Mol) 2-Amino-3-methylpyridin (6) wurden in einem 1/2 l Kolben in einer Mischung von 28 ml konz. Schwefelsäure und 210 ml Wasser gelöst und auf Eis gekühlt. Im Eis-Kochsalzbad wurde anschließend tropfenweise eine kalt hergestellte Lösung von 18, 5 g Natriumnitrit in 35 ml Wasser zugesetzt. Hierbei wurde kräftig gerührt und beachtet, daß die Temperatur nicht über +5° anstieg. Nach beendeter Reaktion wurde 1 Std. weitergerührt

und dann auf dem Wasserbad 1 Std. auf 90° erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit 55 g trockener Pottasche alkalisiert. Nach dem Eindampfen bis zur Trockne wurde der Kristallkuchen zerkleinert und mit siedendem Benzol extrahiert. Nach Klären der Lösung wurde heiß filtriert, auf Eis gekühlt und die ausfallenden Kristalle aus heißem Benzol umkristallisiert. Schmp. 142 - 143° [16].

Ausbeute: 20 g (74% d. Th.)

b) Methylierung von 8 analog [67]

Ausbeute: 20,2 g (89% d. Th.) ausgehend von 20 g 8. $Sdp._2$ 88 - 90°.

Darstellung der Quecksilberchlorid-Doppelsalze und Hydrochloride siehe bei 4.). In allen Daten identisch mit der Verbindung 4.

6. Darstellung von 1,3-Dimethylpyridon-(6) (5)

a) Darstellung von 2-Hydroxy-5-methylpyridin (9)

Analog 5 a) ausgehend von 27 g (0,25 Mol) 2-Amino-5-methylpyridin (7). Die Extraktion des Trockenrückstandes wurde mit siedendem Aceton vorgenommen. Schmp. 184 - 185° (Äthanol)

Ausbeute: 20 g (74% d. Th.)

b) Methylierung von 9

Analog 5 b.) Leicht gelblicher Sirup, der zu Kristallen erstarrt, die an der Luft sofort wieder zerfließen.

Ausbeute: 17 g (76% d. Th.) ausgehend von 20 g 9

$Sdp._2$ 105 - 107°

Schmp. 38 - 40° (im zugeschmolzenen Röhrchen nach Vak.-trocknung über P_2O_5). Darstellung der Quecksilberchlorid-Doppelsalze und Hydrochloride siehe bei 4.). In allen Daten identisch mit der Verbindung 5.

---

67) A. BINZ und C. RÄTH, Liebigs Ann. Chem. 489, 107 (1931)

7. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1, 3-Dimethylpyridiniummethylsulfat[14)]

Eine Mischung von 10 g 3-Methylpyridin und 25 g Dimethylsulfat wurde auf dem Wasserbad erhitzt, nach 12 Std. mit 75 ml Wasser versetzt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit 85 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 180 ml Wasser und 45 g Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser nach dem üblichen Verfahren[4)] oxydiert. Leicht gelblicher Sirup.

Ausbeute: 7, 1 g (61% d. Th.)

Sdp.$_{1,2}$ 76 - 84° (ziehend)

Das DC zeigte dasselbe Ergebnis wie bei 2.)

Rf für 4: 0, 70; für 5: 0, 50 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

A II 2

1. Darstellung von 3-(β-Hydroxyäthyl)-pyridin (10)

100 g Pyridyl-3-essigsäure (0, 73 Mol) wurden in einem Dreihalskolben in 1, 25 l absol. Äthanol in der Wärme gelöst. Nach Abkühlen bis zur eben beginnenden Kristallisation wurde getrocknetes HCl-gas eingeleitet. Die zunächst ausfallenden Kristalle lösten sich nach einiger Zeit wieder auf. Nachdem der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gestanden hatte, wurde die Hauptmenge des Äthanols bei Wasserstrahlpumpenvak. abgezogen. Der resultierende Kristallkuchen wurde mit Chloroform aufgenommen und mit wenig Wasser versetzt, die wäßrige Phase mit Pottasche gesättigt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat wurde das Chloroform am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand i. Vak. (Ölpumpe) destilliert. Farbloses Öl. Sdp.$_1$ 95 - 105°.

Ausbeute: 75 g (62% d. Th.) Pyridyl-3-essigsäureäthylester.

5 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 180 ml absol. Äther suspendiert. Dazu tropfte man eine Lösung von 16, 5 g (0, 1 Mol) Pyridyl-3-essigsäure-

äthylester in 100 ml absol. Äther derart, daß kontinuierlicher Rückfluß entstand. Anschließend wurde 1/2 Std. zum Sieden erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zersetzen mit wenig Eis und konz. Salzsäure wurde Seignettesalz zugegeben, mit Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Wegen der geringen Ausbeute wurde anschließend wiederholt perforiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte wurden getrocknet, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Schwach gelbliches Öl. Sdp.$_{14}$ 143 - 148°.
Ausbeute: 9 g (73% d. Th.)

2. Darstellung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridiniumbromid (11)

6,16 g (0,05 Mol) 10 wurden mit Trockeneis/Methanol abgekühlt mit 7,1 g (0,075 Mol) frisch kondensiertem Methylbromid versetzt, und am Rückfluß auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach einiger Zeit erfolgte Erwärmung und spontane Reaktion. Umkristallisation aus Äthanol-Äther. Sehr hygroskopische farblose Nadeln, die an der Luft sofort zerfließen.
Ausbeute: 9,8 g (96% d. Th.)

$C_8H_{12}NOBr$ (218,1) Ber.: Br 36,65
Gef.: Br 36,48 (nach Vak.-trocknung über P_2O_5)

3. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 11 : 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) (12) und 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6) (13)

6,6 g (0,03 Mol) kristallisiertes 11 wurden in 20 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 20 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 50 ml Wasser und 6 g Natriumhydroxid in 20 ml Wasser nach bekanntem Verfahren[4] oxydiert. Nach dem Stehen des Ansatzes bei +4° über Nacht wurde er mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit einem Isopropanol-Chloroformgemisch (1 : 10) erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel vertrieben und der bräunliche Rückstand i. Vak. destilliert. Farblose bis schwach gelbliche, viskose, hygroskopische Flüssigkeit. Sdp.$_{1,5}$ 175 - 185° (ziehend)

Ausbeute: 4, 3 g (93% d. Th.); bei weiteren Ansätzen zwischen 90 und 95% d. Th.

Das DC zeigte 2 Flecke: Rf 0, 62 für 12; Rf 0, 40 für 13; (KF; Fließm. II).

Säulenchromatographische Trennung der Pyridone 12 und 13

Trennsäule: Länge 100 cm; Durchmesser 3 cm.

Sorbens: Kieselgel für die Säulenchromatographie 0, 05 bis 0, 2 mm (70 - 325 mesh ASTM) (Merck)

Das Sorbens wurde mit Hilfe von Chloroform blasenfrei in die Säule eingeschlämmt. Nach dem Aufgeben der Substanz (bis zu 6 g pro Trennung) wurde zunächst mit reinem Chloroform voreluiert (200 ml). Die Abtropfgeschwindigkeit wurde auf 1 ml/Min. einreguliert. Die Fraktionen (20 ml = 20 Min.) wurden automatisch gesammelt.

Elution mit:	Fraktion	Substanz
1. Chloroform : Äthanol (10 : 1)	0 - 100	12 (50 bis 100)
2. Chloroform : Äthanol (10 : 2)	101 - 120	"leer"
3. Chloroform : Äthanol (1 : 2)	121 - 180	13 (125 bis 150)

Die einzelnen Fraktionen wurden dc untersucht, entsprechende vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und die Rückstände umkristallisiert oder destilliert.

1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) (12)

Weiße, leicht hygroskopische Kristalle, löslich in Alkohol und Wasser, unlöslich in Äther. Sdp.$_2$ 176°; Schmp. 64 - 66° (Methylenchlorid-Äther).

$C_8H_{11}NO_2$ (153, 2) Ber.: C 62, 72 H 7, 24 N 9, 14

Gef. : C 62, 53 H 7, 37 N 9, 24

Rf 0, 62 (KF; Fließm. II)

IR-Spektrum: ($CHCl_3$): 3380 cm^{-1} (OH-Val.); 1647 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1025 cm^{-1} (OH-Def.); 1585 cm^{-1} und 1565 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 230 nm (3, 79); 301, 5 nm (3, 89)

1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6) (13)

Farblose, an der Luft vergilbende, hygroskopische Flüssigkeit; erstarrt beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallin. Umkristallisation aus Äther ist möglich, die Kristalle zerfließen aber bei Luftberührung sofort. Löslich in Äthanol und Wasser, schwerlöslich in Chloroform, unlöslich in Äther.

Sdp.$_{1,5}$ 180 - 183°; Schmp. unscharf bei 45° (in der zugeschmolzenen Kapillare)

$C_8H_{11}NO_2$ (153,2) Ber.: C 62,72 H 7,24 N 9,14
Gef.: C 62,96 H 7,42 N 9,09

Rf 0,40 (KF: Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3400 cm^{-1} (OH-Val.); 1668 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1035 cm^{-1} (OH-Def.); 1592 cm^{-1} (C=C-Val.)

UV-Spektrum: λ_{max}: 230 nm (3,94); 308,5 nm (3,72)

5. Darstellung der 3,5-Dinitrobenzoesäureester von 12 und 13

Jeweils 0,5 g des reinen Pyridons 12 bzw. 13 wurden in 3 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 2 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 10 ml absol. Benzol versetzt. Man ließ 12 Std. bei Raumptemperatur stehen und erhitzte anschließend noch 10 min. am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurden 25 ml Chloroform zugesetzt und der Ansatz 3mal mit 5proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde mit Hydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert.

3,5-Dinitrobenzoesäureester von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2)

Gelbe Kristalle, leicht löslich in Chloroform, schwer löslich in Äther.

Schmp. 137 - 139° (Methylenchlorid-Äther)

$C_{15}H_{13}N_3O_7$ (347,3) Ber.: C 51,87 H 3,87 N 12,10
Gef.: C 51,91 H 3,87 N 12,20

Rf 0,55 (KF; Fließm. III)

IR-Spektrum (KBr): 1728 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1650 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1545 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (C-NO_2-Val.).

3,5-Dinitrobenzoesäureester von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6)

Gelbe Kristalle, löslich in Chloroform, schwerlöslich in Äther.

Schmp. 154 - 156° (Methylenchlorid-Äther)

$C_{15}H_{13}N_3O_7$ (347,3) Ber.: C 51,87 H 3,87 N 12,10

Gef.: C 51,89 H 3,81 N 12,26

Rf 0,27 (KF; Fließm. III)

IR-Spektrum (KBr): 1730 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1665 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1543 cm^{-1} und 1348 cm^{-1} (C-NO_2-Val.)

A II 3

1. Darstellung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridinium-
   a) -bromid (15 a)
   b) -jodid (15 b)
   c) -methylsulfat (15 c)

a) Darstellung siehe bei[54]

b) 13,7 g (0,1 Mol) 3-(γ-Hydroxypropyl)-pyridin (14) (Sdp.$_1$ 127°) wurden in 50 ml Äthanol gelöst, mit 20 g frisch destilliertem Methyljodid versetzt und 2 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Äthanols und Zugabe von Äther kristallisierte der Rückstand durch. Umkristallisation aus Alkohol-Äther. Schwach gelbe, an der Luft zerfließliche Kristalle.

Schmp. 72 - 73° (im zugeschmolzenen Röhrchen nach Vak.-trocknung über P_2O_5).

Ausbeute: 27,5 g (98% d. Th.)

$C_9H_{14}NOJ$ (279,1) Ber.: J 45,46

Gef.: J 45,53

Rf 0,00 (KF; Fließm. II)

c) 13,7 g (0,1 Mol) 3-(γ-Hydroxypropyl)-pyridin (14) wurden in 10 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit 20 g Dimethylsulfat versetzt. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde noch 3 Std. am Rückfluß gehalten. Anschließend wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die resultierende wäßrige Lösung enthielt noch Ausgangsalkohol (14).
Rf der wäßrigen Lösung: 0,00 und 0,81 für 15 c bzw. 14 (KF; Fließm. II)

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 15 a - c: 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) (16) und 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6) (17)

Die Oxydation erfolgte analog der Oxydation von 11.

23,2 g (0,1 Mol) 15 a
27,5 g (0,1 Mol) 15 b
gelöst in 50 ml Wasser

sowie die Lösung aus 1 c.) enthaltend 15 c, wurden jeweils mit 66 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 150 ml Wasser und 20 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser oxydiert. Nach dem Ausschütteln der Ansätze wurden jeweils weitere 66 g Kaliumhexacyanoferrat(III) zugegeben und nochmals oxydiert. Auf diese Weise erhielt man folgende Ausbeuten:

Oxydation von 15 a: 6,7 g (41% d. Th.)
Oxydation von 15 b: 7,0 g (43% d. Th.) Pyridongemisch 16 und 17
Oxydation von 15 c: 4,4 g (26,5% d. Th.)

Bei der Oxydation von 15 c ist zu bemerken, daß der in der wäßrigen Lösung verbleibende nicht methylierte Ausgangsalkohol 14 bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation unverändert bleibt und beim Ausschütteln des Pyridongemisches mit extrahiert wird. Er läßt sich aber wegen seines tieferen Siedepunktes durch eine Destillation weitgehend vom Pyridongemisch abtrennen. So wird die geringere Ausbeute bei der Oxydation von 15 c verständlich.

Die nach dem Vertreiben des Lösungsmittels verbliebenen Rückstände der Oxydation von 15 a und 15 b wurden vereinigt und i. Vak. destilliert. Gelbliche, hochviskose, hygroskopische Flüssigkeit. $Sdp._{0,6}$ 150 - 190° (ziehend)

Das DC zeigte 2 Flecke: Rf 0,70 für 16 und Rf 0,45 für 17 (KF; Fließm. II)

3. Säulenchromatographische Trennung der Pyridone 16 und 17

Säule: wie bei der Trennung von 12 und 13 (siehe Seite 101). Substanzmenge pro Trennung: maximal 6 g. Zunächst wurde mit 200 ml Chloroform voreluiert.

Elution mit:	Fraktion (je 30 ml)	Substanz
1. Chloroform : Äthanol 15 : 1	0 bis 85	16 (55 - 95)
2. Chloroform : Äthanol 10 : 1	86 bis 100	"leer"
3. Chloroform : Äthanol 1 : 1	101 bis 150	17 (105 - 130)

Die getrennten Substanzen wurden jeweils destilliert.

1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) (16)

Farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit oder weiße, hygroskopische Kristalle, die an der Luft zerfließen, löslich in Äthanol, Wasser und Chloroform, schwer löslich in Äther. Sdp.$_{0,6}$ 149 - 151°; Schmp. 42 - 44° (Chloroform-Äther) (im zugeschmolzenen Röhrchen)

$C_9H_{13}NO_2$ (167,2) Ber.: C 64,65 H 7,84 N 8,38
Gef.: C 64,68 H 7,93 N 8,41

Rf 0,70 (KF: Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3385 cm^{-1} (OH-Val.); 1045 cm^{-1} (OH-Def.); 1648 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1578 cm^{-1} und 1563 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 230 nm (3,99); 300,5 nm (4,10)

1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6) (17)

Leicht gelbliche, hochviskose, hygroskopische Flüssigkeit, löslich in Äthanol und Wasser, schwer löslich in Chloroform und Äther.

Sdp.$_{0,6}$ 185 - 187°.

$C_9H_{13}NO_2$ (167,2) Ber.: C 64,65 H 7,84 N 8,38
Gef.: C 64,50 H 7,97 N 8,17

Rf 0,45 (KF; Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3380 cm^{-1} (OH-Val.); 1025 cm^{-1} (OH-Def.); 1665 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1590 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 230 nm (4,00); 309 nm (3,78)

4. Darstellung der 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester von 16 und 17

Die bei[68] angegebene Vorschrift mußte wegen der Schwerlöslichkeit der Ester in Äther wie folgt abgeändert werden: jeweils 100 mg des Pyridonalkohols 16 bzw. 17 wurden in 0,5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, mit einer durch gelindes Erwärmen hergestellten Lösung von 300 mg 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-chlorid in 5 ml absol. Benzol versetzt und 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach spülte man den Ansatz mit Chloroform in einen Scheidetrichter und schüttelte wiederholt mit 10 ml 5proz. Schwefelsäure durch. Eine etwa auftretende flockige Fällung wurde abfiltriert. Die Lösung des Esters wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vertrieben. Der Rückstand wurde über neutrales Aluminiumoxid Stufe 1 (Woelm) gereinigt, in dem man zunächst mit Äther eluierte, bis das Eluat nicht mehr gefärbt war. Danach wurde der Ester mit Chloroform eluiert und umkristallisiert.

4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2)

Dunkelrote Plättchen, löslich in Chloroform, schwerlöslich in Aceton und Äther. Schmp. 166 - 168° (Chloroform-Äther)

$C_{22}H_{20}N_4O_5$ (420,4) Ber.: C 62,85 H 4,80 N 13,33
Gef.: C 62,96 H 4,81 N 13,28

Rf 0,65 (KF; Fließm. III)

IR-Spektrum (KBr): 1705 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1655 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1605 cm^{-1} und 1562 cm^{-1} (C=C-Val., Aromat); 1530 cm^{-1} und 1343 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.)

---

68) E. HECKER, Chem. Ber. 88, 1666 (1955)

4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6)

Lachsrote, verästelte Nadeln, löslich in Chloroform, schwer löslich in Äther. Schmp. 159 - 161° (Chloroform-Äther)

$C_{22}H_{20}N_4O_5$ (420,4) Ber.: C 62,85 H 4,80 N 13,33
Gef.: C 62,61 H 4,72 N 13,16

Rf 0,40 (KF; Fließm. III)

IR-Spektrum (KBr): 1715 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1670 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1597 cm^{-1} (C=C-Val. Aromat); 1530 cm^{-1} und 1348 cm^{-1} (C-NO_2-Val.)

A II 4

1. Darstellung von 1-Methyl-3-cyanopyridiniumjodid (18)

10,4 g (0,1 Mol) 3-Cyanopyridin (Schmp. 50°) wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, mit 14,2 g frisch destilliertem Methyljodid versetzt und 6 Std. am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde aus heißem absol. Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln. Schmp. 199 - 200°.

Ausbeute: 18 g (73% d. Th.)

$C_7H_7N_2J$ (246,1) Ber.: C 34,12 H 2,87 N 11,38
Gef.: C 34,29 H 2,87 N 11,76

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 18

12,3 g (0,05 Mol) 18 wurden in 35 ml Wasser gelöst und mit 33 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 100 ml Wasser und 14 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser nach[4] bei maximal +5° oxydiert. Nach beendeter Reaktion (2 Std.) wurde unter Eiskühlung sofort mit verdünnter Schwefelsäure genau neutralisiert, mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit kleinen Portionen Chloroform extrahiert: dunkelbrauner, kristalliner Chloroform-Extrakt 1: Schmp. unscharf bei 115 - 150°.

Ausbeute: 2,48 g (37% d. Th., ber. auf Ricinidin).

Der ausgeschüttelte Rückstand der Oxydation wurde am Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockne eingedampft, mit trockenem Natriumsulfat verrieben, über P_2O_5 nachgetrocknet, gepulvert und im Soxhlet mit Chloroform extrahiert: gelblicher kristalliner Chloroform-Extrakt 2
Ausbeute: 710 mg (10,6% d. Th., ber. auf Ricinidin)

Gesamtausbeute (Chloroform-Extrakte 1 + 2): 3,19 g (47,6% d. Th.)
DC des Chloroform-Extraktes 1: Rf 0,84 für 19; 0,95 für 20 und 0,70 für 21 (KF; Fließm. IV)
Chloroform-Extrakt 2: Rf 0,84, 0,95 und 0,70 für 19, 20 und 21 sowie 0,48 für 22 (KF; Fließm. IV).

3. Säulenchromatographische Trennung des Chloroform-Extraktes 1 in die Komponenten 19, 20 und 21

Säule: Länge 100 cm; Durchmesser 3 cm
Sorbens: Aluminiumoxid, neutral, Stufe 1 (Woelm)
Elution mit Chloroform : Aceton : Tetrachlorkohlenstoff 7 + 2 + 1 lieferte 19 und 20. Anschließende Elution mit reinem Aceton lieferte 21.

Trennung der beiden Cyanopyridone 19 und 20

Das Pyridongemisch aus 19 und 20 wurde dreimal aus heißem Äthanol kristallisiert. Die jeweilige Mutterlauge wurde durch Einengen immer wieder zur Kristallisation gebracht. Zweimal schied sich reines 19 ab, während beim dritten Einengen ein Gemisch aus 19 und 20 kristallisierte. Dieses Kristallisat zusammen mit der Mutterlauge wurde säulenchromatographisch getrennt:
Säule: Länge 100 cm; Durchmesser 2 cm
Sorbens: Aluminiumoxid nach Brockmann, Stufe 2 - 3 (Woelm)
Elution mit Chloroform : Aceton : Benzol : Tetrachlorkohlenstoff 7 + 1 + 1 + 1 bei langsamer Durchlaufgeschwindigkeit lieferte zuerst 20, dann 19.

1-Methyl-3-cyanopyridon-(2) (19) Ricinidin

Farblose Nadeln, löslich in Chloroform und heißem Äthanol, unlöslich in Äther und Petroläther. Schmp. 147° (Äthanol) sublimiert ab 130°

$C_7H_6N_2O$ (134,1) Ber.: C 62,68 H 4,51 N 20,89
Gef.: C 62,41 H 4,44 N 20,87

Rf 0,55 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

IR-Spektrum (KBr): 2220 cm^{-1} (C≡N-Val.); 1655 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1585 cm^{-1} und 1540 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 233,5 nm (3,75); 335 nm (3,98)

1-Methyl-3-cyanopyridon-(6) (20) Nudiflorin

Farblose Kristalle, löslich in Chloroform und Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 160 - 162° (Chloroform-Petroläther) sublimiert ab 130°

$C_7H_6N_2O$ (134,1) Ber.: C 62,68 H 4,51 N 20,89
Gef.: C 62,57 H 4,76 N 20,81

Rf 0,70 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

IR-Spektrum (KBr): 2220 cm^{-1} (C≡N-Val.); 1679 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1618 cm^{-1} und 1533 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 253 nm (4,30); 306 nm (3,86)

1-Methyl-3-carboxamidopyridon-(2) (21) Ricinidamid

Farblose Prismen, löslich in Chloroform und Alkohol, unlöslich in Äther. Schmp. 220 - 221° (Äthanol-Äther)

$C_7H_8N_2O_2$ (152,2) Ber.: C 55,25 H 5,30 N 18,41
Gef.: C 55,43 H 5,33 N 18,44

Rf 0,70 (KF; Fließm. IV)

IR-Spektrum (KBr): 3230 cm^{-1} und 3180 cm^{-1} (NH-Val., prim. Amid); 1660 cm^{-1} (CO-Val. prim. Amid und Lactam); 1582 cm^{-1} und 1528 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat).

UV-Spektrum: λ_{max}: 234,5 nm (3,74); 329 nm (3,95)

Der Chloroform-Extrakt-2 von 2.) wurde direkt aus Methanol umkristallisiert:

1-Methyl-3-carboxamidopyridon-(6) (22) Nudifloramid

Farblose Kristalle, löslich in heißem Wasser und heißem Äthanol, sehr schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Äther. Schmp. 209 - 211° (Methanol)

$C_7H_8N_2O_2$ (152,2) Ber.: C 55,25 H 5,30 N 18,41
Gef.: C 55,51 H 5,43 N 18,29

Rf 0,48 (KF; Fließm. IV)

IR-Spektrum (KBr): 3410 cm^{-1} und 3220 cm^{-1} (NH-Val., prim. Amid); 1660 cm^{-1} (CO-Val., prim. Amid und Lactam); 1600 cm^{-1} (C=C-Val. Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 258 nm (4,17); 302 nm (3,71)

4. "Methylsulfat-Oxydation I" nach MUKHERJEE und CHATTERJEE[18]

Isolierung von 19, 20, 21, 22, 23 und 24 analog 2.)

Säulenchromatographische Trennung in die einzelnen Komponenten:

Säule: Länge 100 cm; Durchmesser: 3 cm

Sorbens: Aluminiumoxid nach Brockmann Stufe 2 - 3 (Woelm)

Elution mit Chloroform : Benzol 7 + 3 lieferte 23

Elution mit Chloroform : Aceton : Tetrachlorkohlenstoff 7 + 2 + 1 ergab 19, 20, den Rest von 23, dann 21 und 24; Elution mit Aceton : Methanol 1 + 1 lieferte schließlich 22.

1-Methyl-3-methylcarboxamidopyridon-(2) (23) Methylricinidamid

Geringe Menge farbloser Kristalle (Chloroform-Petroläther) mit unscharfem Schmp. bei 90°.

Rf 0,43 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

IR-Spektrum (KBr): 3220 cm^{-1} und 3070 cm^{-1} (NH-Val., sek. Amid); 1675 cm^{-1} (CO-Val. sek. Amid und Lactam); 1300 cm^{-1} und 778 cm^{-1} (NH-Def., sek. Amid)

UV-Spektrum: λ_{max}: 233 nm (3,75); 326 nm (3,87)

1-Methyl-3-methylcarboxamidopyridon-(6) (24) Methylnudifloramid

Farblose Nadeln, löslich in Wasser, Chloroform und Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 188 - 190° (Chloroform-Äther)

$C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2) Ber.: C 57,82 H 6,07 N 16,86
Gef.: C 58,09 H 6,18 N 16,77

Rf 0,19 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

IR-Spektrum (KBr): 3360 cm^{-1} (NH-Val., sek. Amid); 1673 cm^{-1} und 1630 cm^{-1} (CO-Val., sek. Amid und Lactam); 1300 cm^{-1} (NH-Def., sek. Amid).

UV-Spektrum: λ_{max}: 258 nm (4,25); 304 nm (3,76)

5. Verseifung von 24: 1-Methylpyridon-(6)-carbonsäure-(3) (27)

85 mg 24 wurden in 2 ml 60proz. Schwefelsäure gelöst und 6 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit wenig Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat auf pH 5 - 6 eingestellt und auf Eis gekühlt. Die ausfallenden farblosen Kristalle wurden aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 239 - 241°.

Rf 0,72 (KF; Fließm. X)

IR-Spektrum (KBr): 3460 cm^{-1} (OH-Val.); 1730 cm^{-1} (CO-Val., Säure); 1630 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

UV-Spektrum: λ_{max}: 256 nm (4,27); 301 nm (3,80).

Die Verbindung ist in allen Daten identisch mit der Carbonsäure aus der Verseifung von Nudiflorin (20).

Die saure Mutterlauge von obiger Verseifung 5.) wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und mit trockenem HCl-Gas versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und dc als Methylammoniumchlorid identifiziert[23].

Sorbens: Kieselgel G nach Stahl (Merck)

Fließmittel: Oberphase Butanol : Eisessig : Wasser 4+1+5.

Detektion: 0,2 g Naphthochinon-4-sulfonsäure-Natriumsalz werden in 100 ml einer 5proz. Natriumcarbonatlösung gelöst. Das Reagens hält sich 1/2 Stunde. Die Identifizierung erfolgte mit authentischem Methylammoniumchlorid durch Rf-Vergleich.

6. Verseifung von 23: 1-Methylpyridon-(2)-carbonsäure-(3) Ricinidinsäure (26)

Die Verseifung erfolgte analog 5.). Die Identifizierung der erhaltenen Carbonsäure erfolgte dc. Sie ist identisch mit der Carbonsäure aus der Verseifung von Ricinidin (19)

7. Darstellung von 1-Methyl-3-carboxamidopyridon-(6) (22) und 1-Methyl-3-methylcarboxamidopyridon-(6) (24)

7,65 g 1-Methylpyridon-(6)-carbonsäure-(3) (aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methylpyridiniumcarbonsäure-(3)-methylsulfat), Schmp. 239 - 241°, wurden mit 100 ml Thionylchlorid versetzt und 1 Std. am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i.Vak. abdestilliert. Es resultierten 8,5 g (100% d.Th.) des gelblichen, kristallinen Säurechlorids. Diese Menge wurde geteilt,

a) in Benzol gelöst, mit gasförmigem Ammoniak versetzt, anschließend das Benzol abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml konz. Ammoniak aufgenommen. Nach 2 Std. Stehen wurde abfiltriert und der Rückstand aus heißem Äthanol umkristallisiert:

Ausbeute: 1,9 g (51% d. Th.) 1-Methyl-3-carboxamidopyridon-(6). Schmp. 209 - 211°.

In allen Daten identisch mit 22 aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 18.

b) Die andere Hälfte des Säurechlorids wurde in absol. Äthanol gelöst, gekühlt und mit 10 ml einer 30proz. äthanolischen Methylaminlösung versetzt. Nach 2std. Stehen bei Raumtemperatur wurde der ganze Ansatz i.Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Auf Zusatz von Äther kristallisierte aus dem Filtrat 24 in kleinen, farblosen Nadeln.

Ausbeute: 2,2 g (53% d. Th.) 1-Methyl-3-methylcarboxamidopyridon-(6) Schmp. 188 - 190°.

In allen Daten identisch mit 24 aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 18.

8. Darstellung von 1-Methyl-3-methylcarboxamidopyridon-(2) (23)

Die Darstellung des Säurechlorids der 1-Methylpyridon-(2)-carbonsäure-(3) erfolgte analog 7.) aus 300 mg 1-Methylpyridon-(2)-carbonsäure-(3) (aus der Verseifung von 19) und 4 ml Thionylchlorid. Das kristalline Säurechlorid wurde mit 2 ml 30proz. äthanolischer Methylaminlösung versetzt, 12 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen und dann i.Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit viel warmem Äther ausgezogen und dieser nach Filtration eingeengt. Die ausfallenden Kristalle wurden aus Äthanol-Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 240 mg (74% d. Th.)

Farblose Nadeln, löslich in Wasser, Chloroform und Äthanol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Schmp. 96 - 98°.

$C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2) Ber.: C 57,82 H 6,07 N 16,86
Gef.: C 58,07 H 6,15 N 16,66

Rf 0,43 (KF; Fließm. I; 2mal entwickelt)

IR-Spektrum: deckungsgleich mit der bei 4.) beschriebenen Substanz 23.

UV-Spektrum: λ_{max}: 233 nm (3,73); 326 nm (3,85)

9. Darstellung von reinem 1-Methyl-3-cyanopyridiniummethylsulfat (18; X = $CH_3SO_4^-$)

3,1 g (0,03 Mol) 3-Cyanopyridin und 3,8 g Dimethylsulfat wurden mit 10 ml Methanol am Rückfluß gekocht, anschließend mit Wasser verdünnt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde i.Vak. vorsichtig eingeengt und schließlich in der Trockenpistole über P_2O_5 bei 50° getrocknet. 18 konnte hierbei nicht kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 5,2 g (75% d. Th.) einer bräunlichen, sirupartigen Substanz.

10. Darstellung von Pyridyl-3-(N-methylcarboxamido-N'-sulfonsäure)

Das bei 9.) erhaltene quartäre Salz 18 wurde i.Vak. (1 Torr) auf 200° erhitzt. Die sirupartige Substanz verfestigte sich unter Aufblähen, erstarrte bei Abkühlen glasartig hart und wurde aus 80proz. Äthanol umkristallisiert. Blättchen, leicht löslich in Wasser mit saurer Reaktion, unlöslich

in allen organischen Lösungsmitteln.

Schmp. 200 - 205° (enthält 1 Mol Kristallwasser)

$C_7H_8N_2O_4S \cdot H_2O$ (234,2) Ber.: C 35,90 H 4,30 N 11,96 S 13,89
Gef.: C 36,12 H 4,27 N 11,89 S 13,34

IR-Spektrum (KBr): 1695 cm^{-1} (CO-Val. tert. Amid); 1625 cm^{-1} und 1500 cm^{-1} (C=C-Val. und C=N-Val. Heteroaromat); 1205 cm^{-1} und 1030 cm^{-1} (SO_3H-Val.)

A II 5

1. Darstellung von 3-Nitropyridin (28)

Darstellung nach[28]. $Sdp._1$ 66°. Schmp. 39 - 41° (Benzol-Petroläther)

Ausbeute: 20% d. Th.

Rf 0,61 (KF; Fließm. Chloroform)

2. Darstellung von 1-Methyl-3-nitropyridiniumjodid (30)

2 g (0,016 Mol) 28 wurden in 12,5 ml Methyljodid suspendiert und die Mischung im Einschlußrohr 3 Std. auf 150° erhitzt. Es resultierte ein bräunliches Öl mit Kristallisationsneigung, das am Vak.-Rotationsverdampfer vom überschüssigen Methyljodid befreit wurde. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser versetzt, mit Tierkohle aufgekocht, das gelbe Filtrat zur Trockne eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln, löslich in Wasser, schwer löslich in Äthanol.

Ausbeute: 3,75 g (88% d. Th.) Schmp. 203 - 205° (Z) Schwarzfärbung ab 200°

$C_6H_7N_2O_2J$ (266,0) Ber.: J 47,7
Gef.: J 47,4

Rf 0,00 (KF; Fließm. I und VI)

3. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 30: 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32)

Eine Lösung von 2,66 g 30 in 25 ml Wasser (0,01 Mol) wurde mit 6,6 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 25 ml Wasser und 2 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser nach[4] 2 Std. bei Raumtemperatur oxydiert. Dann wurde der Ansatz

mit verd. Schwefelsäure genau neutralisiert, mit festem Ammonsulfat gesättigt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Methylenchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand über 5 g neutrales Aluminiumoxid Stufe 1 (Woelm) durch Elution mit Methylenchlorid gereinigt. Schwach gelbliche Nadeln, löslich in Methylenchlorid, Chloroform, unlöslich in Äther. Schmp. 173 - 175° (Äthanol) Sublimiert ab 140°.

Ausbeute: 280 mg (18% d. Th.)

$C_6H_6N_2O_3$ (154,1) Ber.: C 46,76 H 3,92 N 18,18
Gef.: C 46,90 H 3,95 N 18,05

Rf 0,64 und 0,87 (KF; Fließm. I und VI)

IR-Spektrum (KBr): 1673 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1608 cm^{-1} und 1503 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat); 1556 cm^{-1} und 1343 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.)

UV-Spektrum: λ_{max}: 212 nm (3,98); 305 nm (4,10); 314 nm (Schulter)

4. Darstellung von 1-Methyl-3-nitropyridon-(2) (31)

a) Nitrierung von 2-Hydroxypyridin[30) 31) 32)]

Ausbeute: 45% d. Th. 2-Hydroxy-3-nitropyridin. Schmp. 224 - 225° (Methanol)

$C_5H_4N_2O_3$ (140,1) Ber.: C 42,86 H 2,88 N 20,00
Gef.: C 42,77 H 2,94 N 19,93

Rf 0,45 (KF; Fließm. VI)

UV-Spektrum: λ_{max}: 205 nm (4,21); 253 nm (3,35); 362 nm (3,79)

b) Methylierung von 2-Hydroxy-3-nitropyridin: 1-Methyl-3-nitropyridon-(2) (31)

2 g 2-Hydroxy-3-nitropyridin wurden in 16 ml 10proz. Kalilauge durch Erwärmen gelöst und mit 2 g Dimethylsulfat 1 Std. am Rückfluß gekocht. Die nach dem Erkalten ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und mit Aktivkohle umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp. 175 - 177°; Mischschmp. mit 32: unscharf bei 120°.

Ausbeute: 1,55 g (70% d. Th.)

$C_6H_6N_2O_3$ (154,1) Ber.: C 46,76 H 3,92 N 18,18
Gef.: C 46,70 H 3,99 N 17,98

Rf 0,42 und 0,68 (KF; Fließm. I und VI)

IR-Spektrum (KBr): 1678 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1593 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat); 1535 cm^{-1} und 1338 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.)

UV-Spektrum: λ_{max}: 206,5 nm (4,23); 252 nm (Schulter) (3,28); 365 nm (3,84)

5. Darstellung von 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32)

a) Nitrierung von 2-Aminopyridin[35)]

Es entsteht ein Isomerengemisch aus etwa gleichen Teilen 2-Amino-3-nitropyridin und 2-Amino-5-nitropyridin, das durch Wasserdampfdestillation getrennt wurde. Nach Kühlen des Wasserdampfdestillations-Rückstandes konnte das rohe 2-Amino-5-nitropyridin kristallin erhalten werden. Dieses wurde sofort weiterverarbeitet.

b) Umsetzung von 2-Amino-5-nitropyridin zu 2-Hydroxy-5-nitropyridin[35)]

Fast farblose Nadeln; Schmp. 190 - 191°.

Ausbeute: 51% d. Th.

$C_5H_4N_2O_3$ (140,1) Ber.: C 42,86 H 2,88 N 20,00
Gef.: C 42,95 H 2,86 N 20,16

Rf 0,66 (KF; Fließm. VI)

UV-Spektrum: λ_{max}: 208,5 nm (3,89); 304,5 nm (3,95)

c) Methylierung von 2-Hydroxy-5-nitropyridin: 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32)

Vorschrift analog 4b) Fast farblose Nadeln. Schmp. 173 - 175°; Mischschmp. mit 32 aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 30: scharf bei 173 - 175°.

Ausbeute: 64% d. Th.

$C_6H_6N_2O_3$ (154,1) Ber.: C 46,76 H 3,92 N 18,18
Gef.: C 46,71 H 3,94 N 18,21

Rf 0,64 und 0,87 (KF; Fließm. I und VI)

IR-Spektrum: deckungsgleich mit der bei 3.) beschriebenen Substanz 32.

UV-Spektrum: λ_{max}: 212 nm (3,99); 305 nm (4,13); 314 (Schulter).

A II 6

1. Darstellung von 1-Methylpyridiniumcarbonsäure-(3)-methylsulfat (25)

2,46 g (0,02 Mol) Nicotinsäure wurden mit 3,8 ml frisch destilliertem Dimethylsulfat versetzt und 2 Std. bei 110° am Rückfluß gehalten. Nach dem Stehen über Nacht hatte sich ein Kristallisat gebildet, das durch mehrmaliges Dekantieren mit Chloroform von den gelösten Bestandteilen befreit wurde. Die verbleibenden Kristalle wurden 2mal aus heißem absol. Äthanol umkristallisiert. Farblose, stark lichtbrechende Kristalle; leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Schmp. 109 - 112°.

Ausbeute: 4,3 g (86% d. Th.)

$C_8H_{11}NO_6S$ (249,24) Ber.: C 38,51 H 4,41 N 5,61 S 12,86
Gef.: C 38,54 H 4,50 N 5,48 S 12,57

IR-Spektrum (KBr): 2700 cm^{-1} bis 2500 cm^{-1} (OH-Val.); 1728 cm^{-1} (CO-Val., Säure); 1178 cm^{-1} (C-SO_3H-Val.)

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 25: 1-Methyl-6-oxonicotinsäure (27)

2,5 g (0,01 Mol) kristallisiertes 25 wurden in 10 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit je einer Lösung von 6,6 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 30 ml Wasser und 2 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser nach[4)] oxydiert. Nach 4 Std. wurde mit verd. Schwefelsäure auf pH 5 - 6 eingestellt und über Nacht auf Eis gekühlt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgetrennt und getrocknet. Die Reinigung der Säure erfolgte durch Extraktion des trokkenen Rohmaterials mittels Methylenchlorid im Soxhlet. Der Methylenchlorid-Extrakt wurde getrocknet und der Rückstand aus Wasser umkristalli-

siert. Schmp. 239 - 241°. Mischschmp. mit auth. Material ebenso.
Ausbeute: 0,92 g (60% d. Th.)
Rf 0,72 (KF; Fließm. X)

3. Verseifung von 1-Methyl-3-cyanopyridon-(2) Ricinidin: 1-Methyl-2-oxonicotinsäure (26)

200 mg 19 wurden in 5 ml heißer 60proz. Schwefelsäure gelöst und 6 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit Soda auf pH 4 - 5 eingestellt und auf Eis gekühlt. Farblose Nadeln. Schmp. 184 - 186° (Wasser)
Rf 0,29 (KF; Fließm. X)

4. Verseifung von 1-Methyl-3-cyanopyridon-(6) (20): 1-Methyl-6-oxonicotinsäure (27)

200 mg 20 wurden wie bei 3.) verseift. Farblose Nadeln; Schmp. 238 - 240° (Wasser).
Rf 0,72 (KF; Fließm. X)

A II 7

1. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumjodid (34)

9,5 g (0,1 Mol) 3-Hydroxypyridin (Schmp. 128°) wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, mit demselben Volumen Benzol und tropfenweise unter Rühren mit 14,5 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Methyljodid versetzt und 6 Std. am Rückfluß gekocht. Fast weiße Plättchen, leicht hygroskopisch, färben sich bei längerem Stehen an der Luft bräunlich. Schmp. 115 - 116° (Lit.[69] 114 - 115°).
Ausbeute: 22 g (93% d. Th.)

---

69) S.A. HARRIS, T.J. WEBB und K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 62, 3198 (1940)

2. Hexacyanoferrat-(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-hydroxypyridinium-hydroxid

a) 2,4 g (0,01 Mol) des quartären Jodids (34) wurden in Wasser gelöst und über einen stark basischen Anionenaustauscher in das Hydroxid verwandelt. Der Austauscher wurde solange mit Wasser gewaschen, bis das Eluat nicht mehr basisch reagierte. Nach dem Abdestillieren des Waschwassers i. Vak. erhielt man eine gelbliche, ölige Substanz (1,1 g = 100%) die sich in Wasser unter stark basischer Reaktion löst. Dieses quartäre Hydroxid wurde in 10 ml Wasser gelöst, gekühlt und mit je einer Lösung von 6,6 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 20 ml Wasser und 2,8 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser versetzt und nach[4] oxydiert. Nach Neutralisation des Ansatzes und Sättigung mit festem Ammonsulfat konnte mit Chloroform kein Reaktionsprodukt isoliert werden. Auch in der ausgeschüttelten Mutterlauge konnte dc kein Reaktionsprodukt nachgewiesen werden.

b) In einem Parallelansatz wurde das quartäre Hydroxid (34; X = OH^-) 36 Std. bei 70° oxydiert. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte wie bei 2 a.). Dabei konnte sehr wenig einer in Lösung sehr stark fluoreszierenden Substanz (37) isoliert werden. 37 zeigte nach einer Reinigung an neutralem Aluminiumoxid Stufe 1 (Woelm) den scharfen Schmp. 220° (Chloroform-Äther). Auf eine weitere Charakterisierung der Substanz mußte wegen der geringen Menge verzichtet werden.

IR-Spektrum (KBr): 3330, 3080, 1700, 1638, 1570, 1535, 1410, 1370, 950, 765 cm^{-1}

c) In einem weiteren Parallelansatz erfolgte die Oxydation wie bei 2 b.), die Isolierung der etwaigen Reaktionsprodukte auf andere Weise. Nach der Reaktionszeit wurde mit verd. Schwefelsäure auf pH 6 eingestellt, die Hexacyanoferrate mit geringem Überschuß an Kupfersulfat und Eisen(II)-sulfat gefällt, abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Trockenrückstand wurde mit getrocknetem Natriumsulfat verrieben, über P_2O_5 getrocknet und im Soxhlet mit Äthanol extrahiert. Im Äthanol-Extrakt konnte außer 37 und Ausgangssubstanz 34 kein Reaktionsprodukt nachgewiesen werden.

3. Darstellung von 3-Benzoyloxypyridin (38)[70]

Das Gemisch einer Lösung von 9,5 g (0,1 Mol) 3-Hydroxypyridin (33) in 50 ml Wasser und 70 g Benzoylchlorid wurde unter leichtem Erwärmen (50°) und intensivem Rühren tropfenweise mit 280 g einer 10proz. Natronlauge versetzt, so daß immer leicht basische Reaktion vorherrschte. Der Zeitraum der Laugenzugabe betrug 4 Std. Nach der Extraktion mit Äther erhielt man eine aromatisch riechende, ölige Substanz, die im Kühlschrank kristallin erstarrte. Schmp. 50° (Äthanol-Wasser); Lit.[70] 50,5°.
Quecksilberchlorid-Doppelsalz: weiße Nadeln (Äthanol); Schmp. 175 - 176°.
Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); Schmp. 153 - 154°.

4. Darstellung von 1-Methyl-3-benzoyloxypyridiniumjodid (39)

5 g (0,025 Mol) des Benzoylesters (38) wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst und mit 5 g Methyljodid 3 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen und Zugabe von Äther fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der aus heißem Äthanol umkristallisiert wurde. Gelbliche Plättchen. Schmp. 171 - 173°.
Ausbeute: 4,6 g (53% d. Th.)

$C_{13}H_{12}NO_2J$ (341,2) Ber.: C 45,76 H 3,54 N 4,13
Gef.: C 46,02 H 3,58 N 4,06

5. Versuche zur Oxydation von 39

a) Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 39 nach[4] in acetonhaltiger Lösung lieferte kein Reaktionsprodukt außer den hydrolysierten Komponenten Benzoesäure und quartärem 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumsalz.

b) Der Austausch des Jodids gegen Hydroxid mit Hilfe eines stark basischen Anionenaustauschers mißlang. Im wäßrigen Eluat konnte nach dem Hydrolysieren mit Salzsäure keine Benzoesäure nachgeweisen werden.

c) Der Austausch des Jodids gegen Hydroxid gelang mit frisch gefälltem Silberoxid, jedoch hydrolysierte das quartäre Esterhydroxid bei der ver-

70) H.B. DAHLIG und T. URBANSKI, ref. C.A. 48, 1337 i

suchten Oxydation wiederum in die Komponenten 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumsalz und Benzoesäure.

6. Darstellung von 3-Hydroxypyridin-N-oxid

9,5 g (0,1 Mol) 3-Hydroxypyridin wurden in 210 g (0,15 Mol) einer 10proz. chloroformigen Lösung von Benzopersäure gelöst und über Nacht stehengelassen. Dann wurde der Ansatz vorsichtig bei max. 35° i.Vak. eingeengt, wiederholt mit absol. Methanol aufgenommen und schließlich vorsichtig i.Vak. getrocknet. Eine Soxhlet-Extraktion entfernte den Anteil Benzoesäure, der Rückstand der Extraktion wurde aus Methanol umkristallisiert; Nadeln, löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 188 - 190° unter vorheriger Sublimation.
Ausbeute: 10,5 g (94% d. Th.)

7. Darstellung von 2,3-Dihydroxypyridin (40)

Die Darstellung erfolgte nach[16]. 10 g 3-Hydroxypyridin-N-oxid lieferten 6,6 g 2,3-Dihydroxypyridin. Gelbliche Nadeln, löslich in Wasser. Schmp. 252 - 255° (Z) unter vorheriger Sublimation.
Ausbeute: 67% d. Th.

$C_5H_5NO_2$ (111,1) Ber.: C 54,05 H 4,54 N 12,61
Gef.: C 54,01 H 4,62 N 12,46

Rf 0,63 (Z; Fließm. VII)
UV-Spektrum: λ_{max}: 238,5 nm (3,69); 298,5 nm (3,90)

8. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (35)

5,55 g (0,05 Mol) 2,3-Dihydroxypyridin wurden in 20 ml Methyljodid suspendiert und im Einschlußrohr 6 Std. auf 135° erhitzt. Das braune, harzige Reaktionsprodukt wurde vom überschüssigen Methyljodid befreit, i.Vak. eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen, mit schwefliger Säure das Jod reduziert und mit Sodalösung auf pH 6 eingestellt. Diese Lösung wurde mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform solange extrahiert, bis die Chloroformphase beim Durchschütteln mit wäßriger Eisen(III)-chloridlösung keine Blaufärbung mehr ergab. Der

Chloroform-Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus siedendem Ligroin umkristallisiert bzw. i.Vak. sublimiert. Weiße, an Licht und Luft leicht rosa werdende derbe Nadeln und Spieße, löslich in Äthanol, Chloroform und Wasser, schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Schmp. 129 - 131° (Ligroin) unter vorheriger Sublimation.

Ausbeute: 5 g (80% d. Th.)

$C_6H_7NO_2$ (125,1) Ber.: C 57,59 H 5,64 N 11,20
Gef.: C 57,50 H 5,50 N 11,06

Rf 0,75 (Z; Fließm. VII)

IR-Spektrum (KBr): 3420 cm^{-1} (OH-Val.); 1645 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1580 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 240,5 nm (3,61); 299,5 nm (3,68)

9. Darstellung von 2,5-Dihydroxypyridin (41)

19 g (0,2 Mol) 2-Hydroxypyridin und 40 g Natriumhydroxid (0,1 Mol) wurden in 750 ml Wasser gelöst, auf +5° abgekühlt, 1 g Eisen(II)-sulfatlösung (kaltgesättigt) zugefügt und dann auf einmal 70 g (0,25 Mol) Kaliumperoxodisulfat zugegeben. Während 20 Std. Rühren stieg die Temperatur langsam auf +20°. Nach dem Filtrieren des Ansatzes wurde unter Kühlen mit konz. Schwefelsäure stark angesäuert (pH 0 - 1) und diese Lösung 1 Stunde unter Stickstoff am Rückfluß gekocht. Dabei färbte sich der ganze Ansatz dunkelbraun. Das Hydrolysat wurde gekühlt, unter Stickstoff mit 10 n-Natronlauge auf pH 5 - 6 eingestellt und i.Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde über P_2O_5 getrocknet, gepulvert und im Soxhlet mit Chloroform solange extrahiert, bis der ablaufende Extrakt beim Durchschütteln mit verd. wäßriger Eisen(III)-chloridlsg. keine Blaufärbung mehr ergab. Danach extrahierte man mit Isopropanol weiter, bis der ablaufende Extrakt mit verd. wäßriger Eisen(III)-chloridlösung keine Rosafärbung mehr ergab. Der Isopropanolextrakt wurde mit Aktivkohle gekocht und das Filtrat i.Vak. solange eingedampft, bis sich ein Kristallisat bildete. Die nach 24std. Stehen bei -10° ausgefallenen Kristalle wurden im Hochvak. sublimiert. Gelbliche Nadeln und Prismen, löslich in Wasser und Äthanol,

unlöslich in Chloroform und Äther. Schmp. 245 - 250°.

Ausbeute: 10,5 g (47% d. Th.)

$C_5H_5NO_2$ (111,1) Ber.: C 54,05 H 4,54 N 12,61

Gef.: C 53,92 H 4,65 N 12,46

Rf 0,72 (Z; Fließm. VII)

UV-Spektrum: λ_{max}: 207,5 nm (3,96); 232 nm (3,79); 329,5 nm (3,63)

10. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (36)

5,5 g (0,05 Mol) 2,5-Dihydroxypyridin wurden in 20 ml Methyljodid suspendiert, im Einschlußrohr mit Stickstoff überschichtet und 6 Std. auf 130° erhitzt. Danach wurde vom überschüssigen Methyljodid abgegossen und die letzten Reste desselben durch Eindampfen i.Vak. entfernt. Es resultierte ein schwarzes, zähes Öl mit Kristallisationsneigung. Dieses wurde mit Wasser verdünnt, filtriert und bis zur vollständigen Entfernung des gebildeten Jods tropfenweise mit verd. schwefliger Säure versetzt. Nach dem Verkochen des Sulfits wurde solange mit heißer Silbersulfatlösung versetzt, bis das Filtrat auf Zusatz von verd. Silbernitratlösung klar blieb. Nach dem Filtrieren wurde wieder schweflige Säure zugesetzt und i.Vak. eingeengt, bis nach erneutem Filtrieren eine gelbbraune Lösung erhalten wurde, in der weder Silber- noch Jodidionen nachgewiesen werden konnten. Diese Lösung engte man i.Vak. ein, trocknete den Rückstand i.Vak. über P_2O_5 und extrahierte ihn im Soxhlet mit absol. Äthanol. Der Äthanol-Extrakt wurde mit Tierkohle entfärbt, filtriert und über eine kleine Aluminiumoxid-Säule chromatographiert. (Länge 10 cm; Durchmesser 1 cm; Sorbens: Aluminiumoxid sauer plus Aluminiumoxid neutral 1 : 5, Stufe 1 (Woelm)). Die Elution erfolgte zunächst mit Chloroform, schließlich mit absol. Äthanol. Im eingeengten Äthanol-Eluat kristallisierte das 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) auf Zusatz von Benzol in der Kälte aus. Die ausgefallenen Kristalle wurden zweimal mit wenig Äther gewaschen. Fast farblose, drusige Nadeln, löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Äther und Benzol. Schmp. 150 - 153° (Äthanol-Benzol)

Ausbeute: 3 g (48% d. Th.)

$C_6H_7NO_2$ (125,1) Ber.: C 57,59 H 5,64 N 11,20
Gef.: C 57,60 H 5,90 N 11,20

Rf 0,80 (Z; Fließm. VII)

IR-Spektrum (KBr): 3440 cm^{-1} bis 2550 cm^{-1} (OH-Val.); 1665 cm^{-1} (CO-Val., Lactam) 1530 cm^{-1} und 1490 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 206 nm (4,06); 233 nm (3,80); 332 nm (3,69)

A II 8

1. Darstellung von 1-Methyl-3-aminopyridiniumjodid (43)

9,41 g (0,1 Mol) 3-Aminopyridin (29) wurden in 25 ml absol. Methanol gelöst, mit 15 ml Methyljodid versetzt und 4 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erstarrte der Rückstand kristallin und wurde aus Äthanol umkristallisiert. Gelbliche, leicht hygroskopische Plättchen, löslich in Wasser, schwer löslich in Äthanol. Schmp. 125 - 128° (im zugeschmolzenen Röhrchen)

Ausbeute: 20,2 g (86% d. Th.)

$C_6H_9N_2J$ (236,1) Ber.: C 30,55 H 3,84 N 11,86
Gef.: C 30,71 H 3,96 N 11,95

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 43

Eine Lösung von 11,8 g (0,05 Mol) 43 in 100 ml Wasser wurde mit 33 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 100 ml Wasser und 10 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser nach[4] 2 Std. bei maximal +5° oxydiert. Danach wurde der Ansatz mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert. Es resultierten 1,45 g eines dunkelgrünen, widerlich riechenden Öls, löslich in Wasser und Chloroform, unlöslich in Äther.

Im DC (KF; Fließm. IX) wurden etwa 10 Substanzflecke mit z.T. intensiver Fluoreszenz beobachtet. Hiervon ergibt eine Substanz eine positive Diazo-

Reaktion (Rf 0, 36 hellrot), ist aber sicher nicht mit einem der beiden Aminopyridone (Rf 0, 61 bzw. 0, 19) identisch.

Der Chloroform-Extrakt wurde geteilt und acetyliert, benzoyliert bzw. mit Pikrinsäure umgesetzt. In keinem Falle konnten definierte Substanzen isoliert werden.

3a. Darstellung von 1-Methyl-3-aminopyridon-(2) (44)

Die Darstellung erfolgte nach AHMAD und HEY[45] aus 1-Methyl-3-nitropyridon-(2) (31) und Cyclohexen in siedendem Methanol mit Pd-Kohle (10%) als Katalysator. Das in fast quantitativer Ausbeute anfallende Reaktionsprodukt bestand aus einem in Wasser und Chloroform löslichen bräunlichen Öl, das bei längerem Stehen eine dunklere Farbe annahm. DC: Hauptsubstanz bei Rf 0, 61 (KF; Fließm. IX) Detektion violett.

3b. Acetylierung von 44: 1-Methyl-3-acetamidopyridon-(2) (46)

Darstellung nach[45]. Farblose Kristalle, Schmp. 164 - 166° (Benzol)

$C_8H_{10}N_2O_2$ (166, 2) Ber.: C 57, 82 H 6, 07 N 16, 86
Gef.: C 57, 55 H 6, 18 N 16, 73

Rf 0, 63 (KF; Fließm. VI)

IR-Spektrum (KBr): 3260 cm^{-1} (NH-Val., Amid); 1648 cm^{-1} (CO-Val., Lactam und Amid, breit); 1595 cm^{-1} und 1515 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 212 nm (3, 91); 250 nm (3, 71); 316 nm (3, 83)

3c. Benzoylierung von 44: 1-Methyl-3-benzamidopyridon-(2) (48)

100 mg 1-Methyl-3-aminopyridon-(2), gelöst in 10 ml Wasser wurden mit 500 mg Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform extrahiert und über neutrales Aluminiumoxid nach Brockmann Stufe 2 - 3 durch Elution mit Äther gereinigt. Die Substanz selbst wurde dann mit Chloroform eluiert. Farblose Prismen, löslich in Chloroform, schwer löslich in Äthanol. Schmp. 99 - 100° (Äthanol-Äther)
Ausbeute: 110 mg (60% d. Th.)

$C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,2) Ber.: C 68,41 H 5,30 N 12,27
Gef.: C 68,18 H 5,33 N 12,21

Rf 0,81 (KF; Fließm. I)

IR-Spektrum (KBr): 3370 cm^{-1} (NH-Val., Amid); 1675 cm^{-1} (CO-Val., Amid); 1645 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1595 cm^{-1} und 1505 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 220 nm (4,29); 260 nm (3,86); 324 nm (4,24)

Pikrat von 44: Schmp. 204° (Z) aus Methanol.

4a. Darstellung von 1-Methyl-3-aminopyridon-(6) (45)

Darstellung analog 3a.) aus 1-Methyl-3-nitropyridon-(6) (32). Wachsartige Substanz, die sich beim Stehen rasch dunkel verfärbt. Löslich in Wasser, Äthanol und Chloroform mit intensiver Fluoreszenz.

DC: Hauptsubstanz mit Rf 0,19 (KF; Fließm. IX) Detektion rosarot.

4b. Acetylierung von 45: 1-Methyl-3-diacetylaminopyridon-(6) (47 A)

Darstellung nach[45]. Farblose Kristalle. Schmp. 127° (Benzol-Petroläther)

$C_{10}H_{12}N_2O_3$ Ber.: (208,2) Ber.: C 57,68 H 5,81 N 13,46
Gef.: (210,9) Gef.: C 57,92 H 6,01 N 13,25

Rf 0,45 (KF; Fließm. VI)

IR-Spektrum (KBr): 1728 cm^{-1} (CO-Val., Diacetylgruppe); 1695 cm^{-1} und 1674 cm^{-1} (CO-Val., Amid und Lactam); 1610 cm^{-1} und 1530 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 232 nm (3,88); 306 nm (3,56)

4c. Benzoylierung von 45: 1-Methyl-3-benzamidopyridon-(6) (49)

Darstellung siehe bei 3c.) Farblose Nadeln, löslich in Chloroform, schwer löslich in Äthanol. Schmp. 173 - 175° (Äthanol-Äther)

Rf 0,69 (KF; Fließm. I)

IR-Spektrum (KBr): 1670 cm^{-1} (CO-Val., Lactam und Amid, breit); 1608 cm^{-1} und 1505 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat)

UV-Spektrum: λ_{max}: 213 nm (3,79); 304 nm (3,95); 314 nm (Schulter) (3,91)

4d. Pikrat von 45: Gelbgrüne Kristalle; Schmp. 202 - 204° (Methanol)

5. Darstellung von 1-Methyl-3-acetamidopyridiniumjodid (50)

a) aus 3-Acetamidopyridin:

9,41 g (0,1 Mol) 3-Aminopyridin und 11 g Acetanhydrid wurden 10 Min. am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von Äther fiel das Reaktionsprodukt aus und wurde aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 133 - 134° (Lit.[71) 72)] 131 - 132°.)

6,8 g (0,05 Mol) 3-Acetamidopyridin wurden in 10 ml absol. Methanol gelöst mit 7,5 ml Methyljodid versetzt und 1 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten zugesetzter Äther fällte das Reaktionsprodukt, das aus Methanol umkristallisiert wurde. Hellbeige, stark lichtbrechende Kristalle, löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 216 - 218° (Z) (Lit.[73)] 213 - 215°).

Ausbeute: 13,5 g (fast quantitativ)

$C_8H_{11}N_{12}OJ \cdot H_2O$ (296,1) Ber.: C 32,45 H 4,42
Gef.: C 32,44 H 4,19

b. aus 1-Methyl-3-aminopyridiniumjodid (43)

2,36 g (0,01 Mol) 43 wurden mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 30 Min. am Rückfluß gekocht. Identisch mit der bei 5a) erhaltenen Substanz.

6. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 50: 1-Methyl-3-acetamidopyridon-(2)

Eine Lösung von 5,90 g (0,02 Mol) 50 in 25 ml Wasser wurde mit 13,2 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 40 ml Wasser und 4 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser nach[4)] bei maximal + 10° oxydiert. Nach 2 Std. wurde mit verd. Schwefelsäure genau neutralisiert (Eiskühlung), mit festem Ammonsulfat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Im DC war eine Substanz mit Rf 0,63 (KF; Fließm. VI) zu erkennen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms

71) A. PICTET und P. CREPIEUX, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 1904 (1895)
72) R. CAMPS, Arch. Pharmaz. 240, 355 (1902)
73) K. TOMITA, J. pharmac. Soc. Japan, 71, 220 (1951)

blieb ein geringer öliger Rückstand, der nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Umkristallisation aus Benzol-Petroläther. Schmp. 164 - 166°; Mischschmp. mit auth. 46 ebenso.

Ausbeute: 55 mg (1,5% d. Th.)

IR- und UV-Spektren mit denen von 46 identisch.

7. Darstellung von 1-Methyl-3-benzamidopyridiniumjodid (51)

Eine Lösung von 3,96 g (0,02 Mol) 3-Benzamidopyridin (aus 3-Aminopyridin und Benzoylchlorid nach SCHOTTEN-BAUMANN; Schmp. 114 - 116°) in 10 ml absol. Methanol wurde mit 3 ml Methyljodid versetzt und 3 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierte der Rückstand und wurde aus siedendem Äthanol umkristallisiert. Leicht gelbliche kurze Nädelchen. Schmp. 209 - 211°.

Ausbeute: 6,3 g (92% d. Th.)

$C_{13}H_{13}N_2OJ \cdot H_2O$ (358,1) Ber.: C 43,59 H 4,22
Gef.: C 43,64 H 4,12

8. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 51: Benzamid

Eine Lösung von 3,6 g (0,01 Mol) 51 in 50 ml 30proz. Methanol wurde mit 6,6 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 20 ml Wasser und 2 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser nach[4] oxydiert. Der Ansatz wurde wie bei 6.) aufgearbeitet. Geringe Menge eines Chloroform-Extrakts. Umkristallisation aus Benzol-Petroläther. Farblose Kristalle, löslich in Äthanol und Chloroform. Schmp. 128 - 129° unter vorheriger Sublimation.

C_7H_7NO (121,1) Ber.: C 69,40 H 5,83 N 11,56
Gef.: C 69,43 H 5,84 N 11,72

IR-Spektrum deckungsgleich mit dem von Benzamid.

B II 1

1. Hydrierung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (35): 1-Methylpiperidon-(2) (54) und 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2) (52)

Eine Lösung von 5 g (0,04 Mol) 35 in 80 ml Wasser wurde mit 10 ml 0,1 n-HCl versetzt und nach Zugabe von 2 g Rhodium-Kohle 5% (Heraeus) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Der theoretisch berechnete Wasserstoffverbrauch betrug 2 l. Nach 20 Std. wurde die Hydrierung abgebrochen (2,2 l). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde getrocknet, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Ausbeute: 4 g (73% d. Th.)

Vorlauf: 0,5 g 54 und 52: Sdp.$_1$ 60 - 65°.

Hauptfraktion: 3,5 g wenig 54 und 52: Sdp.$_1$ 84 - 86°.

2. Säulenchromatographische Trennung der beiden Piperidone 52 und 54

Säule: Länge 60 cm; Durchmesser 3 cm; Sorbens: Aluminiumoxid neutral, Akt.-Stufe 1 (Woelm).

Die Elution erfolgte zunächst mit reinem Benzol, dann mit Benzol : Chloroform (9 + 1) bis zur vollständigen Elution von 54; anschließende Elution mit reinem Chloroform lieferte 52.

1-Methylpiperidon-(2)

Farbloses Öl, löslich in Wasser, Äthanol, Chloroform, schwer löslich in Benzol und Äther. Sdp.$_3$ 78 - 80°.

Ausbeute: 480 mg (13% des gesamten Reaktionsgemisches)

n_D^{20} 1,4810

Rf 0,51 (KF; Fließm. I)

IR-Spektrum ($CHCl_3$); 2945 cm^{-1} und 2870 cm^{-1} (CH_3-Val.); 1628 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2)

Farblose Kristalle, löslich in Wasser, Chloroform und Äthanol, schwer löslich in Äther. Sdp.$_{10}$ 127 - 128°; Schmp. 65 - 66° (Chloroform-Petroläther) im zugeschmolzenen Röhrchen.

Ausbeute: 3,3 g (87% des gesamten Reaktionsgemisches)

$C_6H_{11}NO_2$ (129,2) Ber.: C 55,79 H 8,58 N 10,85
Gef.: C 55,50 H 8,50 N 10,98

Rf 0,32 bzw. 0,56 (KF; Fließm. I bzw. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3485 cm^{-1} (OH-Val.); 1325 cm^{-1} und 1090 cm^{-1} (OH-Def.) 1642 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

3. Hydrierung von 1-Methylpyridon-(2) (2): 1-Methylpiperidon-(2)

5,45 g (0,05 Mol) frisch destilliertes 2 wurden in 80 ml Wasser gelöst und mit 5 ml 0,1n-HCl angesäuert. Nach Zusatz von 1 g Rhodium-Kohle (5%, Heraeus) wurde bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach 2 Std. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde i. Vak. destilliert.

Ausbeute: 5,1 g (91% d. Th.)

Farbloses Öl, löslich in Wasser, Äthanol und Chloroform. Identisch mit 54.

4. Hydrierung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (36): 1-Methylpiperidon-(2) (54) und 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) (53)

5 g (0,04 Mol) 36 wurden analog 1.) hydriert. Nach 36 Std. wurde die Hydrierung abgebrochen (2,2 l Wasserstoff). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit Methylenchlorid-Isopropanol (10 : 1) extrahiert. Der Extrakt wurde eingeengt und über eine Aluminiumoxid-Säule chromatographiert. (Säule: Länge 60 cm; Durchmesser 3 cm; Sorbens: Aluminiumoxid sauer + neutral 1 : 5, Stufe 1 (Woelm)) Die Elution erfolgte zunächst mit Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff 6 : 4: Elution von 1-Methylpiperidon-(2) (54)

Nach vollständiger Elution von 54 wurde mit Äthanol weitereluiert: 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) (53). Die reinen Substanzen wurden vom Elutionsmittel befreit und destilliert.

Gesamtausbeute: 3,6 g (70% d. Th.)

Davon entfielen auf 54: 610 mg (17%)

und auf 53: 2980 mg (83%)

1-Methylpiperidon-(2) war in allen Daten identisch mit der authentischen Verbindung.

1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) (53)

Farbloses bis schwach gelbliches Öl, das nach längerer Aufbewahrung unter Eiskühlung i. Vak. über P_2O_5 kristallin erstarrt; die Kristalle zerfließen bei Luftberührung sofort. Leicht löslich in Wasser und Äthanol, schwerer löslich in Chloroform und Benzol, unlöslich in Äther. Schmp. 45 - 57° in der zugeschmolzenen Kapillare (Chloroform-Äther) Sdp.$_{1,5}$ 146 - 148°.

$C_6H_{11}NO_2$ (129,2) Ber.: C 55,79 H 8,58 N 10,85

Gef.: C 55,85 H 8,39 N 10,74

Rf 0,10 bzw. 0,35 (KF; Fließm. I bzw. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3600 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} (OH-Val.); 965 cm^{-1} (OH-Def.); 1630 cm^{-1} (CO-Val., Lactam).

5. Darstellung der Benzilsäureester von:

a) 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2) Benzilsäureester-52

b) 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) Benzilsäureester-53

a) 1,35 g frisch destilliertes Diphenylchloracetylchlorid[74] und 650 mg (5 mMol) kristallisiertes 52 wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Std. auf 140 - 160° erhitzt. Bei 120° begann die Gasentwicklung. Es resultierte ein bräunliches, in Wasser unlösliches Öl. Das DC zeigte eine einheitliche Substanz, die als Chlorester-52 bezeichnet wurde.

Rf 0,91 (KF; Fließm. XI)

74) H. BICKEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1537 (1889)

Der Chlorester-52 wurde in 50 ml Aceton aufgenommen, mit überschüssigem frisch gefälltem Silberoxid und 50 ml Wasser versetzt und eine halbe Std. am Rückfluß gekocht. Man filtrierte heiß und wusch den Rückstand 2mal mit Aceton. Das Aceton wurde mit dem Filtrat vereinigt und zur Trockne eingedampft. Danach wurde über Aluminiumoxid chromatographiert. (25 g Aluminiumoxid, neutral, Akt.-Stufe 1, Woelm). Die Elution erfolgte zunächst mit 250 ml Tetrachlorkohlenstoff, anschließend mit 250 ml Methylenchlorid-Chloroform 1+1. Das erste Eluat wurde verworfen; aus dem zweiten kristallisierte nach dem Einengen und Ätherzugabe der Benzilsäureester-51 in kleinen- drusenförmigen Kristallen.

Benzilsäure-3-(1-methyl-2-oxopiperidyl)-ester (Benzilsäureester-52)

Farblose Kristalle, löslich in Äthanol, Chloroform; unlöslich in Wasser und Äther. Schmp. 161 - 162° (Methylenchlorid-Äther)

Ausbeute: 880 mg (52% d. Th.)

$C_{20}H_{21}NO_4$ (339,4) Ber.: C 70,78 H 6,24 N 4,13
Gef.: C 70,60 H 6,39 N 4,03

Rf 0,85 (KF; Fließm. XI)

IR-Spektrum (KBr): 3422 cm^{-1} (OH-Val.); 1748 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1650 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

b) Die Darstellung erfolgte analog 5 a), jedoch unter Stickstoff. Die Aufarbeitung gestaltete sich etwas langwieriger als bei 5 a.). Im 2. Eluat befand sich eine gelbe Verunreinigung, die chromatographisch nicht entfernt werden konnte. Der reine Benzilsäureester-53 wurde durch 5maliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid, dem geringe Mengen Methanol zugesetzt waren, und Äther erhalten.

Benzilsäure-3-(1-methyl-6-oxopiperidyl)-ester (Benzilsäureester-53)

Farblose Kristalle, löslich in Äthanol und Methylenchlorid, unlöslich in Wasser und Äther. Schmp. 168 - 170°. (Methylenchlorid-Äther)

Ausbeute: 620 mg (36% d. Th.)

$C_{20}H_{21}NO_4$ (339,4) Ber.: C 70,78 H 6,24 N 4,13
Gef.: C 70,74 H 6,30 N 4,22

Rf 0,55 (KF; Fließm. XI)

IR-Spektrum (KBr): 3380 cm^{-1} (OH-Val.); 1730 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1640 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

6. Darstellung der 4'-Nitroazobenzolcarbonsäureester von:

a) 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(2) Azoester-52

b) 1-Methyl-3-hydroxypiperidon-(6) Azoester-53

Darstellung nach[68]. Die rohen Ester wurden vor dem Umkristallisieren chromatographisch gereinigt: (Aluminiumoxid neutral, Akt.-Stufe 2 Woelm; Elution mit Äther-Benzol 1+1).

4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-3-(1-methyl-2-oxopiperidyl)-ester: (Azoester-52)

Lachsrote Plättchen, löslich in Methylenchlorid und Chloroform, unlöslich in Wasser und Cyclohexan. Schmp. 170 - 174° (Chloroform-Cyclohexan)

$C_{19}H_{18}N_4O_5$ (382,4) Ber.: C 59,68 H 4,75 N 14,65

Gef.: C 59,41 H 4,88 N 14,57

Rf 0,79 (KF; Fließm. XI)

IR-Spektrum (KBr): 1719 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1666 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1526 cm^{-1} und 1348 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.)

4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-3-(1-methyl-6-oxopiperidyl)-ester: (Azoester-53)

Lachsrote Plättchen, löslich in Aceton und Methylenchlorid, unlöslich in Wasser und Cyclohexan. Schmp. 206 - 209° nach vorheriger Sublimation (Aceton-Cyclohexan)

$C_{19}H_{18}N_4O_5$ (382,4) Ber.: C 59,68 H 4,75 N 14,65

Gef.: C 59,27 H 4,87 N 14,50

Rf 0,45 (KF; Fließm. XI)

IR-Spektrum (KBr): 1713 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1638 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1540 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.)

B II 2

1. Hydrierung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(2) (12): 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(2) (55) und 1-Methyl-3-äthylpiperidon-(2) (57)

Eine Lösung von 3,06 g (0,02 Mol) 12 in 50 ml Wasser wurde mit 5 ml 0,1 n-HCl angesäuert und nach Zugabe von 1 g Rhodium-Kohle (5%; Heraeus) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Theoretischer Wasserstoffverbrauch: 0,96 l. Nach 12 Std. waren 1,1 l Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit 0,1 n-NaOH genau neutralisiert, mit festem Ammonsulfat gesättigt und mit kleinen Portionen Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der verbleibende Rückstand i. Vak. destilliert.

Ausbeute: 3,1 g (quantitativ)

$Sdp._2$ Vorlauf: 87 - 100°

Hauptfraktion 140 - 155° (ziehend)

DC: Sowohl für die Hauptfraktion als auch für den Vorlauf 2 Flecke:

Rf 0,70 für 55 (KF; Fließm. II) Hauptfleck der Hauptfraktion.

Rf 0,90 für 57 (KF; Fließm. II) Hauptfleck des Vorlaufs.

Die Trennung in die Komponenten erfolgte säulenchromatographisch.

Säule: 50 g Kieselgel für die Säulenchromatographie 0,02 - 0,5 mm (Merck)

Elution mit Äther: 57 (300 mg = 10%)

Elution mit Chloroform: 55 (2,7 g = 90%)

In einem weiteren Ansatz wurde durch die Erhöhung der Hydriertemperatur eine Verkürzung der Hydrierzeit auf 4 Std. erzielt. Der Anteil des Hydrogenolyseproduktes sank hierbei auf 4 - 5%.

1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(2) (55)

Farblose, viskose Flüssigkeit, löslich in Wasser und Chloroform, schwer löslich in Äther. $Sdp._2$ 153 - 155°.

Rf 0,70 (KF; Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3330 cm^{-1} (OH-Val., breit); 2930 cm^{-1} und 2860 cm^{-1} (CH_3-Val.) 1610 cm^{-1} (CO-Val., Lactam).

1-Methyl-3-äthylpiperidon-(2) (57) (Hydrogenolyseprodukt)

Farbloses Öl, unlöslich in Wasser, löslich in Chloroform und Äthanol.
$Sdp._2$ 87 - 90°.
Rf 0,90 bzw. 0,47 (KF; Fließm. II bzw. Äther)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2930 cm^{-1} und 2865 cm^{-1} (CH_3-Val.); 1625 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

2. N-Phenylcarbamat von 55

0,5 g 55 wurden mit 0,4 g Phenylisocyanat 10 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die glasartig erstarrte Masse aus Methanol-Äther umkristallisiert. Farblose Plättchen, löslich in Chloroform und Äthanol, schwer löslich in Äther. Schmp. 95 - 97°.

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,4) Ber.: C 65,19 H 7,29 N 10,13
Gef.: C 65,12 H 7,09 N 9,95

Rf 0,55 (KF; Fließm. XII)
IR-Spektrum (KBr): 3275 cm^{-1} (NH-Val.); 1722 cm^{-1} (CO-Val., Phenylcarbamat); 1635 cm^{-1} (CO-Val., Lactam).

3. Hydrierung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-pyridon-(6) (13): 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(6) (56) und 1-Methyl-3-äthylpiperidon-(6) (58)

Eine Lösung von 800 mg (5,2 mMol) 13 in 30 ml 50proz. Methanol wurde nach Zusatz von 260 mg Rhodium-Kohle (5%; Heraeus) bei 50° und Atmosphärendruck hydriert. Nach 5 Std. war die Reaktion beendet, worauf abfiltriert und die Hauptmenge des Methanols durch Eindampfen i. Vak. entfernt wurde. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte dann wie bei 1.). Nach Destillation im Kugelrohr (Luftbad 200 - 210° / 2 Torr) erhielt man 650 mg (80% d. Th.) einer farblosen, hygroskopischen Flüssigkeit, die im DC zwei Flecke aufwies.

Rf 0,51 für 56 (KF; Fließm. II) Hauptfleck)

Rf 0,85 für 58 (KF; Fließm. II) mit geringer Intensität.

Die Trennung in die beiden Komponenten erfolgte analog der Trennung von 55 und 57 (siehe bei 1.)

Elution mit Äther: 58 (20 mg = 3%)

Elution mit Chloroform: 56 (600 mg = 97%)

1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(6) (56)

Farblose, hygroskopische, viskose Flüssigkeit, löslich in Wasser und Äthanol, schwer löslich in Äther. Destillation im Kugelrohr: (Luftbad 200 - 210° / 2 Torr)

Rf 0,51 (KF; Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3605 cm^{-1} und 3410 cm^{-1} (OH-Val. frei und geb.); 2930 cm^{-1} (CH_3-Val.); 1628 cm^{-1} (CO-Val., Lactam).

1-Methyl-3-äthylpiperidon-(6) (58) (Hydrogenolyseprodukt)

Farblose Flüssigkeit, löslich in Chloroform, Äthanol und Äther.

Destillation im Kugelrohr: (Luftbad 130 - 140° / 2 Torr)

Rf 0,88 bzw. 0,18 (KF; Fließm. II bzw. Äther)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2925 cm^{-1} (CH_3-Val.); 1628 cm^{-1} (CO-Val., Lactam)

4. N-Phenylcarbamat von 56

Darstellung wie bei 2.) Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther. Farblose Kristalle, löslich in Chloroform und Äthanol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser. Schmp. 107 - 109°.

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,4) Ber.: C 65,19 H 7,29 N 10,13

Gef.: C 64,97 H 7,23 N 10,10

Rf 0,32 (KF; Fließm. XII)

IR-Spektrum (KBr): 3240 cm^{-1} (NH-Val., Phenylcarbamat); 1729 cm^{-1} (CO-Val., N-Phenylcarbamat); 1630 cm^{-1} (CO-Val., Lactam).

B II 3

1. Hydrierung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(2) (16): 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidon-(2) (59)

3,35 g (0,02 Mol) 16 lieferten nach der Rhodium-Hydrierung analog 1.) (Hydrierung von 12) 3 g (90% d. Th.) 59.

Farblose, hygroskopische Kristalle, löslich in Äthanol und Wasser, schwer löslich in Äther. Umkristallisation aus Äthanol-Äther. Schmp. 55 - 57° (im zugeschmolzenen Röhrchen nach Vak.-Trocknung über P_2O_5)
Sdp.$_{1,6}$ 150 - 152°.

$C_9H_{17}NO_2$ (171,2) Ber.: C 63,13 H 10,00 N 8,18
Gef.: C 63,22 H 10,12 N 8,02

Rf 0,85 (KF; Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3400 cm^{-1} (OH-Val.); 2930 cm^{-1} (CH_3-Val.); 1620 cm^{-1} (CO-Val.)

2. 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester von 59 : Azoester-59

Darstellung nach[68]. Reinigung über neutrales Aluminiumoxid, Stufe 1 (Woelm) Es wurde mit Benzol-Äther 5 : 1 vorgewaschen und anschließend die Substanz mit Chloroform eluiert. Rote Kristalle. Schmp. 131 - 133° (Aceton)

$C_{22}H_{24}N_4O_5$ (424,4) Ber.: C 62,25 H 5,70 N 13,20
Gef.: C 62,00 H 5,78 N 13,32

Rf 0,78 (KF; Fließm. XII)

IR-Spektrum (KBr): 1710 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1626 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1528 cm^{-1} und 1348 cm^{-1} (C-NO_2-Val.)

3. Hydrierung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-pyridon-(6) (17): 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidon-(6) (60)

840 mg (5 mMol) 17 lieferten nach der Rhodium-Hydrierung analog 1.) 690 mg (81% d. Th.) 60.

Farblose, viskose, hygroskopische Flüssigkeit, löslich in Äthanol, Chloro-

form und Wasser, schwer löslich in Äther. Destillation im Kugelrohr (Luftbad 160° / 1 Torr)

Rf 0,75 (KF; Fließm. II)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3610 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} (OH-Val. frei und geb.); 2930 cm^{-1} (CH_3-Val.); 1629 cm^{-1} (CO-Val., Lactam).

4. 4'-Nitroazobenzolcarbonsäure-(4)-ester von 60 : Azoester-60

Darstellung wie bei 2.) Rote, glänzende Plättchen, Schmp. 150 - 152° (Aceton)

$C_{22}H_{24}N_4O_5$ (424,4) Ber.: C 62,25 H 5,70 N 13,20
Gef.: C 62,10 H 5,78 N 13,16

Rf 0,56 (KF; Fließm. XII)

IR-Spektrum (KBr): 1710 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1630 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1528 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.)

B III

1. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Benzilsäure-3-(1-methylpiperidyl)-ester (61)

1 g kristallisierter Ester (61) lieferte nach der Dehydrierung[53] eine einheitliche, farblose, kristalline Substanz. Schmp. 168 - 169° (Methylenchlorid-Äther). Mischschmp. mit Benzilsäureester-53 ebenso.

Ausbeute: 450 mg (43% d. Th.)

$C_{20}H_{21}NO_4$ (339,4) Ber.: C 70,78 H 6,24 N 4,13
Gef.: C 70,59 H 6,24 N 4,09

Rf 0,55 (KF; Fließm. XI)

IR-Spektrum: id. mit Benzilsäureester-53.

2. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidin (62)

a) Die bei der Dehydrierung von 62 anfallende Neutralphase[54] bestand aus 2 Substanzen.

Ausbeute: 22%

Rf 0,70 (KF; Fließm. II) identisch mit Rf von 55

Rf 0,51 (KF; Fließm. II) identisch mit Rf von 56

b) Umsetzung des Reaktionsproduktes aus 2.) mit Phenylisocyanat

Das Gemisch der Substanzen wurde mit Phenylisocyanat nach 2.) (Seite 135) umgesetzt.

Rf 0,55 (KF; Fließm. XII) identisch mit Rf von Phenylcarbamat von 55.

Rf 0,32 (KF; Fließm. XII) identisch mit Rf von Phenylcarbamat von 56.

3. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidin (63)

a) Die bei der Dehydrierung von 63 anfallende Neutralphase[54] bestand aus zwei Substanzen.

Ausbeute: 31%

Rf 0,85 (KF; Fließm. II) identisch mit Rf von 59

Rf 0,75 (KF; Fließm. II) identisch mit Rf von 60

b) Umsetzung des Reaktionsgemisches von 3a.) mit 4'-Nitroazobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid

Das Gemisch der Substanzen wurde mit dem Säurechlorid nach 2.) (Seite 137) umgesetzt.

Rf 0,78 (KF; Fließm. XII) identisch mit Rf von Azoester-59

Rf 0,56 (KF; Fließm. XII) identisch mit Rf von Azoester-60

4. Säulenchromatographische Trennung des Estergemisches von 3b.)

Säule: Länge 60 cm; Durchmesser 2 cm.

Sorbens: Kieselgel 0,02 - 0,5 (Merck).

Elution mit Aceton. Die Trennung ist optisch gut zu verfolgen. Zwischen den Substanzen bildet sich nach 20 cm Laufstrecke eine farblose, substanzfreie Zone aus. Die beiden Ester wurden getrennt aufgefangen, das Aceton so weit abdestilliert, daß die Ester auskristallisierten und diese aus Aceton umkristallisiert.

Azoester-59: Schmp. 131 - 133°; Mischschmp. mit auth. Azoester-59 ebenso. IR-Spektren identisch; Rf-Werte gleich.

Azoester-60: Schmp. 150 - 152°; Mischschmp. mit auth. Azoester-60 ebenso. IR-Spektren identisch; Rf-Werte gleich.

5. Gaschromatographie der 1-Methyl-3-(ω-hydroxyalkyl)-piperidone

Gerät: Hewlett-Packard; Modell 5754; Flammenionisationsdetektor.

Säule: Länge 6 ft. Durchmesser 1/8 inch. Chromosorb W (AW/DMCS) belegt mit 10% Silicongummi W 98 (Hewlett-Packard)

Trägergas: Stickstoff; Durchfluß 20 ml/Min.

Säulentemperatur: 220°.

Zur Analyse wurden die Substanzen zu 10% in Methanol gelöst. Die Retentionszeiten verstehen sich vom Methanolpeak bis zum Maximum der Substanzpeaks und sind in Min. angegeben.

Tabelle 1

Retentionszeiten (Min.) der 1-Methyl-3-(ω-hydroxyalkyl)-piperidone

Substanz	%-Anteil aus der Dehydrierung	T_R (Min.)
55: 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(2)	95	3,2
56: 1-Methyl-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidon-(6)	5	4,1
59: 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidon-(2)	65	4,4
60: 1-Methyl-3-(γ-hydroxypropyl)-piperidon-(6)	35	6,2

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Universitäts-Dozent Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten H. Auterhoff, H. Feltkamp, E. Graf, W. Hückel, H. Machleidt (Pharmazie); R.E. Bader, W. Wundt (Bakteriologie und Hygiene); E. Bünning, A. Grahle, K. Hummel, K. Mägdefrau, H. Metzner, W. Zimmermann (Botanik und Pharmakognosie); M. Hanack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); G. Weitzel (Physiologische Chemie); K.G. Bergner (Lebensmittelchemie); F. Lembeck, H. Ueleke (Pharmakologie); H. Krüger (Physik); K.D. Mörike (Anatomie).

Lebenslauf

Am 7. August 1941 wurde ich, Horst Weber, als Sohn des Kaufmanns Wilhelm P. Weber und seiner Ehefrau Maria Theresia, geb. Sarlette, in Saarbrücken geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Saarbrücken und Ludwigsburg trat ich 1951 in die Schloß-Mittelschule in Stuttgart ein, die ich 1957 nach bestandener Abschlußprüfung verließ, um auf das Friedrich-Eugens-Gymnasium in Stuttgart überzuwechseln, an dem ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1961 bis 1963 war ich Apothekerpraktikant in der Rosenberg-Apotheke in Stuttgart bei Herrn Apotheker E. Binder. Im Frühjahr 1963 legte ich in Stuttgart die Pharmazeutische Vorprüfung ab und begann unmittelbar danach mit dem Studium der Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, das ich im Frühjahr 1966 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen abschloß.

Nach einer 3monatigen Tätigkeit als Kandidat der Pharmazie in der Rosenberg-Apotheke in Stuttgart begann ich im Oktober 1966 am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen unter der Anleitung von Herrn Universitäts-Dozent Dr. H. Möhrle mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation. Von Oktober 1966 an war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, seit Juni 1967 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen beschäftigt. Die Arbeit "Isomere N-methylierte Pyridone und Piperidone" beendete ich zu Beginn des Sommersemesters 1969.

Seit dem 22. März 1968 bin ich mit der Apothekerin Irmgard Fahrenwaldt verheiratet.